

ДОСЯГНЕННЯ **БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ**

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ



№ 2 (10)
2007

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

Редакційна рада

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

№ 2 (10) 2007

Засновано 2001 року



ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

Науковий журнал

Адреса редакції:

65082, Україна, Одеса,
Валіховський пров., 2

Телефони:

(048) 728-54-58
(0482) 723-29-63

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
В. М. Попов
А. В. Попов
Р. О. Рудченко
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 26.11.2007.
Формат 60x84/8. Папір письмовий.
Обл.-вид. арк. 13,0.
Тираж 300 пр. Зам. 1004.

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

ЗМІСТ

Оригінальні дослідження

- ДИНАМІКА ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ
У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ,
ПОЄДНАНИЙ ІЗ ОЖИРІННЯМ,
ПРИ ЛІКУВАННІ ФІТОПРЕПАРАТОМ «ГЕПАФІТ-1»
І. В. Білоусова, Т. П. Гарник,
В. М. Фролов, М. О. Пересадін 4
- ЗМІНИ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЇ
РІВНОВАГИ В ДИНАМІЦІ
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО СПАЙКОВОГО ПРОЦЕСУ
В. Є. Вансович 8
- КОРЕКЦІЯ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ
ПРИ ТОКСИЧНОМУ ГЕПАТИТІ
НОВИМИ КОМПЛЕКСНИМИ СПОЛУКАМИ
ГЕРМАНІЮ З БІОЛІГАНДАМИ
В. В. Годован, В. Й. Кресюн 13
- АНАЛІЗ ІНТЕРІКАЛЬНОЇ СПАЙКОВОЇ АКТИВНОСТІ
В ГІПОКАМПИ ТА НЕОКОРТЕКСІ ПРИ РОЗВИТКУ
ПЕНТИЛЕНТЕТРАЗОЛОВОГО КІНДЛІНГУ У ЩУРІВ
О. В. Денисенко, Т. В. Бузика,
О. А. Кащенко, О. А. Шандра 17
- ВНЕДРЕНИЕ ТЕЛЕМЕДИЦИНСКОГО СЕРВИСА
В ОДЕССКОМ РЕГИОНЕ
С. В. Калинчук 21
- СОСТОЯНИЕ ТИОЛ-ДИСУЛЬФИДНОЙ СИСТЕМЫ
У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ
В УСЛОВИЯХ КОМПЛЕКСНОГО
МИНИИНВАЗИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ
А. А. Горбунов 26
- НЕЙРОТРОПНАЯ АКТИВНОСТЬ
НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ
Е. В. Коболев 29



Одеса
Одеський медуніверситет
2007

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

ДЕЯКІ АСПЕКТИ ПАТОГЕНЕЗУ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ОЧЕЙ Н. В. Коновалова, Т. В. Дегтяренко, В. В. Савко, Н. І. Наріцина	37
СПІВВІДНОШЕННЯ КОНЦЕНТРАЦІЙ ЕТАНОЛУ В ГОЛОВНОМУ МОЗКУ ТА ПЛАЗМІ КРОВІ ПРИ ЙОГО ВНУТРІШНЬОВЕННОМУ Й ІНТРАГАСТРАЛЬНОМУ ВВЕДЕННІ МИШАМ В. Б. Ларіонов	42
ВПЛИВ ІНУЛІНУ НА СТАН ПРОТЕОЛІЗУ У ЩУРІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ДІАБЕТУ А. П. Левицький, Ю. В. Цісельський	47
ДОСЛІДЖЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ НЕЙТРОФІЛЬНИХ ГРАНУЛОЦИТІВ МЕТОДОМ ЛЕКТИНІНДУКОВАНОЇ АГРЕГАЦІЇ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ Н. О. Сибірна, І. В. Бродяк	50
АНТИОКСИДАНТНА ВЛАСТИВІСТЬ ПРЕПАРАТІВ КВЕРЦЕТИНУ РЕАЛІЗУЄ ЇХ ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРНУ ДІЮ В. Ю. Слесарчук, В. Й. Мамчур	55
ВОЗРАСТНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ РОДИТЕЛЕЙ И ОСОБЕННОСТИ ПСИХИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ ПОТОМСТВА В УРБАНИЗИРОВАННЫХ ПОПУЛЯЦИЯХ ВОСТОЧНОЙ УКРАИНЫ О. В. Филиппова, Л. А. Атраментова	58
APPRAISAL OF THE WORK OF KNEE JOINT'S MUSCLES UNDER DIFFERENT EXTERNAL STRAIN М. Kuchta, А. Chwaleba, К. Kwiatos	68
ВПЛИВ ГЕПАТОПРОТЕКТОРІВ ГЕПТРАЛУ ТА МІГУ-1 НА ПОКАЗНИКИ ЛАЗЕРНОЇ КОРЕЛЯЦІЙНОЇ СПЕКТРОСКОПІЇ СИРОВАТКИ КРОВІ І. М. Шевченко	70
ПОШИРЕНІСТЬ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ У ЗБУДНИКА ТУБЕРКУЛЬОЗУ ТА ІНФОРМАТИВНІСТЬ ЇЇ ГЕНОТИПІЧНОГО ВИЗНАЧЕННЯ В. Й. Кресюн, К. О. Антоненко, О. К. Лобанов, В. А. Штанько	74
До проведення року Республіки Казахстан в Україні _____	
ОБ ОПЫТЕ МУЛЬТИМЕДИЙНОГО СОПРОВОЖДЕНИЯ ЛЕКЦИОННЫХ ЗАНЯТИЙ Р. У. Накипбекова	81
СТАНДАРТЫ ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН В ПРЕПОДАВАНИИ КУРСА МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ В МЕДИЦИНСКОМ ВУЗЕ У. А. Байзак, Л. С. Годлевский	83
ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ ГЕПАТОЦИТОВ ПОД ВЛИЯНИЕМ ДОННИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРИ ОСТРОЙ СВИНЦОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ Н. Ж. Орманов, У. А. Жумабаев, Б. У. Байзакова	86

ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ АНТИТЕЛАМИ К ЭНДОГЕННЫМ ИММУНОМОДУЛЯТОРАМ В СВЕРХМАЛЫХ ДОЗАХ. ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ И. Н. Годзиева, И. Ю. Тихонова, К. О. Борозенко	88
ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ	95

*Рекомендовано до друку Вченою радою Одеського державного медичного університету
Протокол № 2 від 18.10.2007 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 616.36-002.576.343-57.05.12

І. В. Білоусова,
Т. П. Гарник,
В. М. Фролов,
М. О. Пересадін

ДИНАМІКА ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ, ПОЄДНАНИЙ ІЗ ОЖИРІННЯМ, ПРИ ЛІКУВАННІ ФІТОПРЕПАРАТОМ «ГЕПАФІТ-1»

*Медичний інститут Української асоціації народної медицини, Київ,
Луганський державний медичний університет*

Вступ

Неалкогольний стеатогепатит (НСГ) сьогодні вважається однією з ключових проблем сучасної гепатології [1; 3]. Характеризує НСГ основний тип ураження печінки в осіб, які не зловживають алкоголем [4]. Ця патологія нині характеризується як самостійне захворювання із поєднанням жирової дистрофії печінкових клітин і хронічного гепатиту, тобто запального та, можливо, некротичного процесу в паренхімі печінки [11]. Відомо, що НСГ може розвиватися при порушеннях ліпідного і вуглеводного обміну та досить часто супроводжується виникненням ожиріння [12; 13]. Поширення стеатогепатитів неалкогольної етіології за останні десятиріччя значно збільшилося; вважається, що НСГ є найбільш розповсюдженою хворобою невірусної етіології в осіб, які не зловживають алкоголем [3].

У патогенетичному плані розвиток НСГ пов'язують із підвищенням продукції реактивних форм кисню, що призводить до ушкодження дихального ланцюга мітохондрій клітин печінки [14]. При цьому дослідження патофізіологічних механізмів формування НСГ включає пере-

важно вивчення ролі метаболічних порушень при даній патології [1; 14]. Водночас імунологічні механізми в розвитку НСГ залишаються практично не вивченими.

При лікуванні НСГ зараз використовують есенціальні фосфоліпіди й антиоксиданти, однак у доступній літературі практично відсутні роботи щодо ефективності фітопрепаратів при даній патології. Оскільки НСГ є довготривалим захворюванням, яке може прогресувати з подальшим розвитком фіброзу, та навіть цирозу печінки, для практичної медицини важливим є більш детальне вивчення патогенетичних механізмів формування стеатогепатиту, зокрема аналіз можливих імунних зсувів при даній патології, а також розробка патогенетично обґрунтованих засобів лікування та медичної реабілітації хворих на НСГ, у тому числі з використанням фітопрепаратів [2]. Відомо, що ожиріння несприятливо впливає на клінічний перебіг і функціональний стан печінки у хворих на НСГ [15; 16]. Однак донині практично відсутні роботи, в яких спеціально обговорювалися б раціональні підходи до лікування цієї коморбідної патології — НСГ, поєданого з ожирінням, — у то-

му числі з використанням сучасних препаратів рослинного походження або фітокомпозицій. Саме тому можна вважати вельми доцільним і перспективним проведення наукових досліджень у цьому напрямку. Зокрема, залишається невивченим цитокіновий спектр у хворих на НСГ, у тому числі поєднаний із ожирінням, та можливий позитивний вплив сучасних фітопрепаратів на імунологічні показники при даній патології.

Метою роботи було вивчення динаміки прозапальних цитокінів у хворих на неалкогольний стеатогепатит, поєднаний із ожирінням, при лікуванні сучасним комбінованим фітопрепаратом «Гепатит-1».

Матеріали та методи дослідження

Було обстежено дві групи хворих на НСГ, поєднаний із ожирінням, які були рандомізовані за віком, статтю та вираженістю ожиріння (II а або II б ступінь). Вік хворих — від 36 до 58 років. Основна група включала 52 особи та група зіставлення — 48 осіб. Для характеристики ступеня ожиріння використовували індекс маси тіла (ІМТ), який був запропонований міжнародною групою з ожиріння;

ІМТ — це співвідношення маси тіла (у кілограмах) до квадрату росту (у метрах) [16]. В обох групах переважали жінки. В усіх хворих на НСГ діагностовано ожиріння II а або II б ступеня. У більшості хворих на НСГ, які були під наглядом, відмічалось порушення толерантності до глюкози або помірно підвищений рівень цукру в крові натщесерце. При цьому до обстеження не включали пацієнтів, які зловживали алкогольними напоями, а також осіб, в яких при проведенні обстеження методом ІФА були виявлені маркери вірусних гепатитів В або С.

За даними анамнезу та з урахуванням результатів ультразвукового дослідження (УЗД) органів черевної порожнини у більшості обстежених (48 в основній групі та 46 в групі зіставлення) були виявлені ознаки хронічного некалькульозного холециститу (ХНХ) як фонової патології. При цьому сонографічними критеріями ХНХ було потовщення стінки жовчного міхура (ЖМ) та її двоконтурність, деформація ЖМ перетинками, наявність у його порожнині концентрованої жовчі (детриту), недостатня скорочувальна функція ЖМ на введення пробного сніданку (жовтків двох яєць). Із даних літератури відомо, що ХНХ — досить часта фонова патологія, яка виявляється при НСГ [12].

Хворі обох груп, які були під наглядом, отримували однотипове лікування препаратами есенціальних фосфоліпідів (ліволіном або лівенціале форте), а також антиоксидантами (аскорбінова кислота, токоферолу ацетат). Крім того, пацієнти основної групи додатково вживали оригінальний гепатопротекторний фітозасіб «Гепафіт-1», розроблений авторами роботи. До складу фітозасобу «Гепафіт-1» входили квітки цмину піщого (*Helichrysum arenarium L.*), стовпчики кукурудзи з приймочками (*Zea mays L.*), корені цикорію (*Cichorium inty-*

bus L.), трава звіробою (*Hypericum perforatum L.*), трава гіркополин (*Artemisia absinthium L.*), квітки нагідок лікарських (*Calendula officinalis L.*), трава материнки (*Origanum vulgare L.*), корінь кульбаби лікарської (*Taraxacum officinale Wigg.*), трава кропиви дводомної (*Urtica dioica L.*). За нашими попередніми даними, такому фітозасобу притаманна детоксикуюча, антиоксидантна, протизапальна та жовчогінна активність, він стимулює процеси регенерації тканин та здійснює позитивний вплив на обмін речовин, що збігається також з даними літератури [7–10]. Однак його вплив на імунологічні показники, зокрема цитокіновий спектр, залишається ще не вивченим, тому було цікаво проаналізувати не тільки ефективність фітозасобу «Гепафіт-1» у клінічному плані, але також встановити його можливий вплив на стан імунної системи хворих на НСГ, поєднаний із ожирінням, зокрема на рівень прозапальних цитокінів у крові хворих.

Отже, пацієнти основної групи отримували фітозбір «Гепафіт-1», який готували так: 1 столову ложку фітозбору заливали склянкою кип'яченої води кімнатної температури, закривали кришкою і настоювали на водяній бані 15 хв, потім охолоджували протягом 45 хв, проціджували і вживали 1/2 склянки настою 3 рази на день через 30 хв після прийому їжі у теплом вигляді. Тривалість лікування фітопрепаратом гепафіт, як правило, становила 30 днів, у деяких випадках, за бажанням хворих, які відчули позитивні результати вживання цього фітозасобу, вона продовжувалася до 45 діб.

У всіх хворих, які були під наглядом, до і після лікування визначали показники біохімічного та клінічного аналізів крові, глікемічний профіль, ліпідограму та проводили УЗД органів черевної порожнини. Ефективність фітотерапії оцінювали за такими критеріями: динамі-

ка клінічних проявів хвороби за даними об'єктивного обстеження і УЗД, динаміка біохімічних показників крові.

Імунологічне обстеження проводилося до початку лікування та після його завершення. При цьому визначали концентрацію прозапальних інтерлейкінів (ІЛ-2, ІЛ-1β, ФНП α) у периферичній крові на лабораторному обладнанні Sanofi diagnostic Pasteur (Франція). Для дослідження цитокінів використовували реагенти виробництва «ProCon» («Протеиновый контур», СПб). Донорам контрольної групи проводили однократне дослідження цитокінів (ІЛ-2, ІЛ-1β, ФНП α). Дослідження проводилися за методиками виробника. Статистичну обробку отриманих результатів досліджень здійснювали на персональному комп'ютері Intel Pentium III 800 за допомогою дисперсійного аналізу з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Office 97, Microsoft Excel Stadia 6.1 / prof і Statistica [5], при аналізі впливу фітопрепарату «Гепафіт-1» на динаміку прозапальних цитокінів враховували основні принципи використання статистичних методів у клінічних дослідженнях [6].

Результати дослідження та їх обговорення

До початку лікування хворі обох груп в основному скаржилися на загальну слабкість, нездужання, порушення сну, зниження працездатності, поганий емоційний настрій, підвищену стомлюваність, тяжкість у правому підребер'ї, нерідко — гіркоту у роті. При об'єктивному обстеженні в усіх хворих відмічалася наявність субіктеричності склер, печінка виступала на 3–4 см з-під реберного краю, була підвищеної щільності; у частини хворих спостерігалися позитивні симптоми Кера або Ортнера, що свідчило про помірне загострення запального процесу в жовчному міхурі.

Показово, що у клінічному плані імуномодулюючий ефект

фітопрепарату «Гепафіт-1» супроводжувався поліпшенням самопочуття та загального стану хворих, насамперед зменшенням загальної слабкості, нездужання, нормалізацією сну, підвищенням працездатності, покращанням настрою. В основній групі після проведеного лікування із застосуванням «Гепафіту-1» зникли тяжкість у правому підребер'ї, гіркота у роті та субіктеричність склер, симптоми Кера або Ортнера в усіх хворих були негативними. У групі зіставлення також відмічалася позитивна динаміка клінічних показників, однак менше виражена. Тому частина пацієнтів цієї групи скаржилися на збереження тяжкості у правому підребер'ї, гіркоту в роті, а також спостерігалася субіктеричність склер; у деяких випадках зберігалися помірно позитивні симптоми Кера або Ортнера, що свідчило про незавершеність загострення хронічного запального процесу в ЖМ. Показово, що за даними УЗД органів черевної порожнини, при використанні фітопрепарату «Гепафіт-1» відмічалася позитивна динаміка з боку ЖМ, а саме зменшення товщини його стінки (за рахунок ліквідації набряку), евакуація концентрованої жовчі (детриту) з порожнини ЖМ, покращання скорочувальної функції ЖМ при використанні пробного сніданку з двох яєчних жовтків. Імовірно такий позитивний ефект фітотерапії пов'язаний із жовчогінною та протизапальною дією фітопрепарату «Гепафіт-1», вживання якого сприяє відтоку жовчі та зменшенню вираженості запального процесу у ЖМ та жовчовивідних шляхах. При аналізі біохімічних показників, які віддзеркалюють функціональний стан печінки, було встановлено, що в хворих основної групи, які отримували фітопрепарат «Гепафіт-1», за період лікування в більшості випадків повністю нормалізувалася активність сироваткових амінотрансфераз — АлАТ і АсАТ,

що свідчить про ліквідацію в них синдрому цитолізу.

Таким чином, отримані дані свідчать, що використання фітопрепарату «Гепафіт-1» при лікуванні хворих на НСГ, поєднаний із ожирінням, патогенетично обгрунтоване та клінічно ефективно, оскільки даний фітопрепарат сприяє як ліквідації клініко-біохімічних проявів захворювання, так і нормалізації показників імунологічного гомеостазу, а саме стану клітинної ланки імунітету. Яких-небудь побічних ефектів від використання фітопрепарату «Гепафіт-1», у тому числі алергічних реакцій виявлено не було. Це є підставою для рекомендацій щодо поширеного використання цього фітозасобу при лікуванні хворих на НСГ, поєднаний із ожирінням, особливо за наявності супровідної патології ЖМ у вигляді ХНХ.

До початку лікування у хворих на НСГ, поєднаний із ожирінням, відмічено суттєве підвищення вмісту в крові прозапальних цитокінів (таблиця).

Так, рівень ФНП α був підвищений у середньому в 2 рази в основній групі хворих на НСГ ($P<0,001$) та в 1,96 рази в групі зіставлення ($P<0,001$), концентрація ІЛ-1 β — відповідно в 2,2 рази ($P<0,001$) та 2,1 рази ($P<0,001$), ІЛ-2 — у 2,3 рази

($P<0,001$) та 2,26 рази ($P<0,001$). У той же час не виявлено суттєвої різниці між концентрацією цитокінів у основній групі та групі зіставлення ($P>0,1$), що свідчить про їхню практичну ідентичність.

Після завершення курсу лікування хворих на НСГ, поєднаний із ожирінням, при повторному обстеженні було встановлено, що в основній групі пацієнтів (яка отримувала фітопрепарат «Гепафіт-1») відмічалася чітко виражене зниження концентрації прозапальних цитокінів, а саме ФНП α — у середньому в 1,82 рази відносно вихідного рівня, ІЛ-1 β — в 2 рази та ІЛ-2 — в 2,2 рази відносно аналогічних показників до початку лікування. При цьому вміст вивчених прозапальних цитокінів на момент завершення лікування за допомогою «Гепафіту-1» в основній групі відповідав верхній межі норми (див. таблицю).

У групі зіставлення, яка не отримувала «Гепафіт-1», також спостерігалася зниження концентрації прозапальних цитокінів у крові, однак суттєво менше виражене, ніж в основній групі. Дійсно, рівень ФНП α у хворих групи зіставлення знижувався в середньому в 1,36 рази відносно вихідного рівня та в той же час залишався в 1,43 рази

Таблиця

Динаміка прозапальних цитокінів у хворих на НСГ при лікуванні «Гепафітом-1», $M\pm m$

Цитокіни, пг/мл	Норма	Групи хворих на стеатогепатит		P
		Основна, n=52	Зіставлення, n=48	
ФНП α	92,3 \pm 2,4	186,4 \pm 5,2***	180,5 \pm 6,8***	>0,1
		102,3 \pm 2,9	132,3 \pm 4,2**	<0,05
ІЛ-1 β	43,6 \pm 2,1	96,6 \pm 4,1***	92,3 \pm 4,3***	>0,1
		48,2 \pm 3,4	62,6 \pm 3,6**	<0,05
ІЛ-2	52,6 \pm 2,3	123,3 \pm 4,6***	118,8 \pm 4,9***	>0,1
		56,9 \pm 3,1	80,3 \pm 3,2**	<0,05

Примітка. В чисельнику — показники до початку лікування, в знаменнику — після його завершення; вірогідність розбіжностей із показниками норми: * — при $P<0,05$; ** — $P<0,01$; *** — $P<0,001$; стовпчик P — вірогідність розбіжностей між показниками основної групи та групи зіставлення.

зу вищим за норму ($P < 0,01$) та водночас в 1,29 разу вищим відносно аналогічного показника в основній групі ($P < 0,05$). Концентрація ІЛ-1 β у групі зіставлення після завершення лікування знизилася в середньому в 1,47 разу щодо вихідного рівня даного показника ($P < 0,01$), однак вона в той же час залишилася вірогідно вищою норми — в середньому в 1,44 разу ($P < 0,01$) та в 1,3 разу вищою вмісту ІЛ-1 β у крові хворих основної групи у цей же період обстеження ($P < 0,05$). Концентрація ІЛ-2 у крові хворих на НСГ, поєднаний із ожирінням, групи зіставлення під впливом лікування, що проводилося, знизилася в середньому в 1,48 разу відносно вихідного рівня ($P < 0,01$), однак водночас залишалася вірогідно вищою як від показника норми (в середньому в 1,53 разу; $P < 0,01$), так і вмісту ІЛ-2 у крові пацієнтів групи зіставлення (в середньому 1,4 разу; $P < 0,05$).

Отже, отримані дані свідчать, що під впливом сучасного комбінованого фітопрепарату «Гепафіт-1» у хворих на НСГ, поєднаний із ожирінням, відмічається чітко виражена позитивна динаміка вивчених імунологічних показників, а саме концентрації прозапальних цитокінів (ФНП α , ІЛ-1 β , ІЛ-2), яка знижується до верхньої межі норми. У той же час лікування НСГ, поєднаного із ожирінням, за допомогою лише загальноприйнятих засобів не забезпечує повної нормалізації вивчених показників; у цілому концентрація цитокінів при цьому залишається вірогідно вище норми ($P < 0,01$), як і вміст прозапальних цитокінів у крові хворих основної групи, яка отримувала «Гепафіт-1» ($P < 0,05$).

Таким чином, можна вважати, що застосування «Гепафіту-1» має патогенетичне значення в плані відновлення імунологічного гомеостазу, зокрема цитокінового спектра крові хворих на НСГ, поєднаний із ожирінням. Виходячи з цього, можна

вважати залучення сучасного комбінованого «Гепафіту-1» до лікувального комплексу у хворих на НСГ, поєднаний із ожирінням, патогенетично обґрунтованим та клінічно доцільним і перспективним.

Висновки

1. До початку лікування у хворих на НСГ, поєднаний із ожирінням, спостерігалися загальна слабкість, нездужання, порушення сну, зниження працездатності, поганий настрій, підвищена стомлюваність, тяжкість у правому підребер'ї, нерідко гіркота у роті. При об'єктивному обстеженні в усіх пацієнтів відмічалася наявність гепатомегалії (печінка виступала на 3–4 см з-під реберного краю та була підвищеної щільності), субіктеричності склер, у частини хворих — позитивні симптоми Кера або Ортнера, що свідчило про помірне загострення супровідного запального процесу у жовчному міхурі (хронічного некалькульозного холециститу), наявність якого підтверджена даними УЗД.

2. У хворих на НСГ, поєднаний із ожирінням, у фазі загострення до початку лікування відмічається підвищення рівня у крові прозапальних цитокінів — ФНП α , ІЛ-1 β та ІЛ-2 — у середньому в 2–2,3 разу відносно норми, що свідчить про перевагу прозапальних потенцій цитокінового спектра.

3. Включення до комплексу лікування хворих на НСГ, поєднаний із ожирінням, комбінованого фітопрепарату «Гепафіт-1», який містить квітки цмину піскового (*Helichrysum arenarium* L.), стовпчики кукурудзи з приймочками (*Zea mays* L.), корені цикорію (*Cichorium intybus* L.), траву звіробою (*Hypericum perforatum* L.), траву гіркокого полину (*Artemisia abinthium* L.), квітки нагідок лікарських (*Calendula officinalis* L.), траву материнки (*Origanum vulgare* L.), корінь кульбаби лікарської (*Taraxacum officinale* Wigg.), траву кропиви дводомної (*Urtica dioica* L.), сприяє ліквідації клінічних проявів захворювання. У хворих, які використовували «Гепафіт-1», поліпшувалося самопочуття та загальний стан, зменшувалася загальна слабкість, нездужання, нормалізувався сон, підвищувалася працездатність, покращувався настрій, зникли тяжкість у правому підребер'ї, гіркота у роті та субіктеричність склер, ставали негативними симптоми Кера або Ортнера, що свідчило про ліквідацію загострення запального процесу у жовчному міхурі та жовчовивідних шляхах.

4. Разом із поліпшенням або повною нормалізацією клінічних показників у хворих на НСГ, поєднаний із ожирінням, відмічалася покращання біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки, а в першу чергу знижувалася до норми активність сироваткових амінотрансфераз (АлАТ і АсАТ), що свідчило про ліквідацію синдрому цитолізу.

5. Включення сучасного комбінованого фітопрепарату «Гепафіт-1» у лікувальний комплекс хворих на НСГ, поєднаний із ожирінням, сприяє зниженню концентрації прозапальних цитокінів у крові до верхньої межі норми, у той час як у групі зіставлення, яка отримувала тільки загальноприйняту терапію, зниження концентрації ФНП α , ІЛ-1 β та ІЛ-2 було менш значимим і на момент завершення курсу лікування рівень цих цитокінів у крові залишався вірогідно вищим норми та відповідних показників у хворих, які отримували «Гепафіт-1».

6. Виходячи із отриманих даних, можна вважати включення фітопрепарату «Гепафіт-1» до лікувального комплексу при неалкогольному стеатогепатиті, поєднаному із ожирінням, патогенетично обґрунтованим, клінічно доцільним та перспективним.

ЛІТЕРАТУРА

1. Буеверов А. О., Маевская М. В. Некоторые патогенетические и кли-

нические вопросы неалкогольного стеатогепатита // Клини. перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. — 2003. — № 3. — С. 2-7.

2. Гарник Т. П. Клініко-експериментальні аспекти терапії стеатогепатитів: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — К., 2004. — 34 с.

3. Де Мур Карнейро М. Неалкогольний стеатогепатит // Клини. перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. — 2001. — № 2. — С. 12-15.

4. Ивашкин В. Т., Шульпекова Ю. О. Неалкогольный стеатогепатит // Болезни органов пищеварения. — 2000. — Т. 2, № 2. — С. 41-45.

5. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. — К.: Морион, 2000. — 320 с.

6. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Основные принципы приме-

нения статистических методов в клинических испытаниях. — К.: Морион, 2002. — 160 с.

7. Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник / За ред. А. М. Гродзінського. — К.: УРЕ, 1990. — 544 с.

8. Носов А. М. Лекарственные растения. — М.: Эксмо, 2005. — 350 с.

9. Преображенский В. Современная энциклопедия лекарственных растений. — Донецк: ООО ПКФ «БАО», 2006. — 592 с.

10. Соколов С. Я. Фитотерапия и фитотерапевтика: Руководство для врачей. — М.: МИА, 2000. — 976 с.

11. Степанов Ю. М., Филиппова А. Ю. Современные взгляды на патогенез, диагностику и лечение неалкогольного стеатогепатита // Суч. гастроентерологія. — 2004. — № 1. — С. 17-24.

12. Степанов Ю. М., Филиппова А. Ю. Клинические особенности тече-

ния неалкогольного стеатогепатита в зависимости от сопутствующих заболеваний // Там же. — 2006. — № 3. — С. 4-7.

13. Фадеенко Г. Д. «Жировая печень»: этиопатогенез, диагностика, лечение // Там же. — 2003. — № 3. — С. 9-17.

14. Фадеенко Г. Д., Кравченко Н. А., Виноградова С. Д. Патологические и молекулярные механизмы развития стеатоза и стеатогепатита // Там же. — 2005. — № 3. — С. 88-95.

15. Фадеенко Г. Д., Кравченко Н. А. Стеатогепатит. Биохимические маркеры и проблемы диагностики // Там же. — 2006. — № 1. — С. 8-14.

16. Харченко Н. В., Анохина Г. А. Современные взгляды на ожирение и подходы к его лечению // Там же. — 2002. — № 4. — С. 4-12.

УДК 616.36-002.576.343-57.05.12

I. В. Білоусова, Т. П. Гарник, В. М. Фролов, М. О. Пересадін

ДИНАМІКА ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ, ПОЄДНАНИЙ ІЗ ОЖИРІННЯМ, ПРИ ЛІКУВАННІ ФІТОПРЕПАРАТОМ «ГЕПАФІТ-1»

Обстежені хворі з неалкогольним стеатогепатитом (НСГ), поєднаним з ожирінням. Встановлено, що під впливом «Гепіфиту-1» поліпшувалися самопочуття і загальний стан, зменшувалася загальна слабкість, нездужання, нормалізувався сон, підвищувалися працездатність і апетит, поліпшувалася настрій, зникали тяжкість у правому підбер'ї, гіркота у роті та субіктеричність склер, ставали негативними симптоми Кера або Ортнера, що свідчило про ліквідацію загострення запального процесу в жовчному міхурі та жовчовивідних шляхах. До початку лікування у хворих із НСГ, поєднаним із ожирінням, відмічалася істотно — в 2–2,2 рази підвищення вмісту прозапальних цитокінів (ФНП α , ІЛ- β і ІЛ-2) у крові. Застосування комбінованого фітопрепарату «Гепіфит-1» сприяло нормалізації концентрації прозапальних цитокінів (ФНП α , ІЛ- β і ІЛ-2) у крові.

Ключові слова: прозапальні цитокіни, неалкогольний стеатогепатит, ожиріння, «Гепіфит-1».

UDC 616.36-002.576.343-57.05.12

I. V. Bilousova, T. P. Garnik, V. M. Frolov, M. O. Peresadin

DYNAMICS OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES IN PATIENTS SUFFERING FROM UNALCOHOLIC STEATOHEPATITIS WITH OBESITY DURING TREATMENT WITH PHYTOPREPARATION "HEPAPHYT-1"

Patients suffering from unalcoholic steatohepatitis with obesity are inspected. It is established that under influencing of phytopreparation "Hepaphyt" the patients got better, weakness, indisposition diminished, sleep normalized, a working ability and appetite rose, the mood got better, bitter taste and subicteric scleras disappeared, Kehr or Ortner's symptoms appeared negative, that testified to liquidation of acute inflammatory process in the gall-bladder. The patients suffering from unalcoholic steatohepatitis with obesity had substantial — 2–2.2 times decrease in proinflammatory cytokines (FNT- α , IL-1 β and IL-2) level in the blood. A combined phytopreparation "Hepaphyt" promoted normalization of proinflammatory cytokines concentration (FNT- α , IL-1 β and IL-2) in the blood.

Key words: proinflammatory cytokines, unalcoholic steatohepatitis, obesity, "Hepaphyt-1".

УДК 616-007.274-089:612-092.9

В. Є. Вансович, канд. мед. наук, доц.

ЗМІНИ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЇ РІВНОВАГИ В ДИНАМІЦІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО СПАЙКОВОГО ПРОЦЕСУ

Одеський державний медичний університет

Розширення показань, кількості та обсягу оперативних втручань на органах черевної порожнини супроводжується зростанням захворюваності на

спайкову хворобу очеревини [1; 2]. Однак жоден з існуючих методів прогнозування та профілактики надмірного спайкоутворення не дозволяє ефективно

запобігти розвитку спайкової хвороби [3]. Сьогодні головними напрямками розробки методів профілактики спайкової хвороби є зменшення травма-

тизації очеревини, зниження запальної реакції в зоні операції, зменшення вірогідності випадіння фібрину в черевній порожнині, відмежування ушкоджених серозних поверхонь [3]. Усі наведені напрямки ґрунтуються на дослідженнях окремих ланок патогенезу спайкового процесу в черевній порожнині та не враховують індивідуальних особливостей організму хворого і його стан на момент оперативного втручання.

На наш погляд, враховуючи мультифакторіальність спайкової хвороби [4], а також її «строгу індивідуалізованість» [5], профілактичні заходи слід спрямовувати на найбільш загальні ланки патогенезу спайкової хвороби і при цьому враховувати особливості організму на момент виконання лапаротомії. Виходячи з цього, необхідним є пошук найбільш інтегрального показника або групи показників, на підставі дослідження яких можна було б передбачити виникнення спайкової хвороби після лапаротомії.

На нашу думку, такими показниками можуть бути стан неспецифічної резистентності організму, про який можна судити за прооксидантно-антиоксидантною рівновагою. До того ж порушення прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу організму супроводжуються зниженням його неспецифічної резистентності, що, у свою чергу, може сприяти виникненню захворювань [6], впливати на їх перебіг. Однак відомості про стан прооксидантно-антиоксидантної рівноваги в динаміці спайкового процесу вкрай обмежені. Отримання таких даних дозволило б зіставити зрушення прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу в організмі в цілому та в органах, залучених до спайкового процесу, розробити патогенетично обґрунтовані засоби профілактики спайкової хвороби.

Мета роботи — дослідити особливості змін прооксидантно-антиоксидантної рівноваги в динаміці експериментального спайкового процесу.

Матеріали та методи дослідження

Експериментальні дослідження проведені на 50 самцях щурів популяції Вістар віком 3 міс. У щурів моделювали спайкову хворобу, виконуючи лапаротомію. Тварин виводили з експерименту на 3-тю, 7-му, 14-ту і 21-шу добу після оперативного втручання і досліджували вміст супероксиддисмутази (СОД), каталази, дієнових кон'югатів (ДК) і малонового діальдегіду (МДА) у сироватці крові, тканинах кишечника в травмованих ділянках і в тканинах вісцеральної очеревини в ділянках кишечника, прилеглих до ділянок нанесення операційної травми.

Моделювання спайкової хвороби проводили так. Після загального знеболювання каліпсолом з розрахунку 10 мг на 1 кг маси, виконували середню лапаротомію, десерозували ділянку сліпої кишки розміром 1,0 × 0,5 см і ділянку клубової кишки такою ж площею на відстані 1 см від місця переходу клубової кишки у сліпу. Висікали ділянку парієтальної очеревини розміром 1,0 × 0,5 см навпроти десерозованої ділянки сліпої кишки. Після ретельного контролю гемостазу черевну порожнину ушивали пошарово вузловими швами [3].

Стан прооксидантно-антиоксидантної рівноваги оцінювали на підставі визначення вмісту в сироватці крові та гомогенатах очеревини і стінки тонкого кишечника ДК, МДА, активності в гомогенатах тканин та еритроцитах каталази та СОД.

Активність СОД визначали методом R. Fried (1975) за здатністю ферменту пригнічувати реакцію відновлення нітросиньо-

го тетразолію супероксиданіонрадикалом [7]. Каталазну активність визначали за швидкістю руйнування перекису водню в наномолях за 1 хв при довжині хвилі 240 нм (R. Holmes, C. E. Masters, 1970) [8]. Вміст ДК визначали методом І. Д. Стальної [9] з розмірністю концентрації — наномоль на 1 г тканин чи 1 мл сироватки крові. Малоновий діальдегід визначали за методом І. Д. Стальної і Т. Г. Гарішвілі [9] з розмірністю концентрації — наномоль на 1 г тканин або 1 мл сироватки крові.

Отримані дані статистично оброблялися за допомогою програмного забезпечення Statistica v 5.5 з використанням критерію Ньюмена — Кейлса.

Дослідження проводили з дотриманням науково-практичних рекомендацій з утримання лабораторних тварин та роботи з ними [10] і положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та наукових цілей».

Результати дослідження та їх обговорення

У результаті проведених досліджень було встановлено, що в інтактних тварин інтенсивність утворення ДК і МДА, а також активність СОД і каталази в сироватці крові й очеревині практично не відрізняються. Про однаковий рівень утворення продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та їх утилізацію в сироватці крові й очеревині свідчить майже однакове співвідношення СОД/ДК. У свою чергу, в стінці тонкої кишки містилося на 66,7 % більше ДК, на 75,6 % більше МДА. При цьому в кишечнику активність СОД і каталази була вищою відповідно на 79,8 і 73,5 %, ніж у парієтальній очеревині (табл. 1).

Отримані в результаті проведених досліджень дані: вміст

**Прооксидантно-антиоксидантна рівновага
в крові та тканинах інтактних щурів, $M \pm m$; $n=10$**

Біоматеріал	ДК	МДА	СОД	Каталаза	СОД/ДК
СК	3,30±0,11	4,80±0,11	63,9±2,8	17,1±0,9	19,4±0,8
Очеревина	3,60±0,12	4,50±0,09	64,3±2,1	18,9±1,1	17,9±1,2
Кишечник	6,0±0,3 ^{*1, *2}	7,9±0,2 ^{*1, *2}	115,6±5,6 ^{*1, *2}	32,8±1,3 ^{*1, *2}	19,3±1,4

Примітка. *1 — $P < 0,05$ порівняно з очеревиною, *2 — $P < 0,05$ порівняно з сироваткою крові.

в очеревині, стінці тонкої кишки, сироватці крові й еритроцитах ДК і МДА, активність каталази і СОД — свідчать про підтримку балансу між утворенням та утилізацією продуктів ПОЛ на одному рівні за фізіологічних умов. Вищий вміст ДК і МДА в стінці кишки за фізіологічних умов, на нашу думку, пояснюється пограничним положенням її епітелію та функціями, які вона виконує, при цьому більшу інтенсивність утворення ПОЛ компенсує вища активність антиоксидантних ферментів.

Дослідженнями прооксидантно-антиоксидантної рівноваги при моделюванні спайкової хвороби очеревини було встановлено, що максимальна інтенсивність ПОЛ і відповідно активність ферментативної ланки антиоксидантної системи крові припадає на 3-тю і 7-му добу експерименту. Так, на 3-тю добу післяопераційного періоду в сироватці крові дослідних щурів зростає вміст ДК і МДА відповідно на 63,4 і 41,3 % порівняно з інтактними тваринами, що супроводжувалося і під-

вищенням активності СОД на 89,4 %, каталази на 78,1 %. Таким чином, на 3-тю добу післяопераційного періоду підвищення активності ПОЛ ефективно стримується зростанням активності антиоксидантних ферментів, на користь останнього свідчить тенденція до збільшення співвідношення СОД/ДК порівняно з інтактними щурами (табл. 2).

На 7-му добу післяопераційного періоду було виявлено зростання вмісту МДА у сироватці крові порівняно з 3-ю добою на 53,7 %, що стосується інших досліджуваних показників, то вони залишалися майже на рівні 3-ї доби експерименту. В проміжок часу з 7 до 14-ї доби післяопераційного періоду спостерігалось зменшення в сироватці крові вмісту ДК і МДА відповідно на 19,6 та 26,8 %. При цьому в сироватці крові зменшувалася активність СОД на 16,4 %, у еритроцитах — каталази на 24,3 %. Наслідком цих зрушень було наближення значень досліджуваних показників до таких у інтактних щурів. У сироватці крові дослідних щу-

рів було більше ДК на 38 %, МДА на 59 %; активність СОД і каталази були відповідно на 61,7 та 38,4 % вищими, ніж у інтактних щурів. Слід зазначити, що співвідношення СОД/ДК на 14-ту добу експерименту було майже таким, як на 3-тю і 7-му та перевищувало рівень інтактних щурів на 17 %. У сукупності зрушення прооксидантно-антиоксидантної рівноваги у щурів на 14-ту добу післяопераційного періоду свідчить про зменшення інтенсивності ПОЛ та достатню ефективність функціонування системи антиоксидантних ферментів.

Нарешті на 21-шу добу експерименту відбувалося зменшення вмісту в сироватці крові ДК і МДА відповідно на 22,2 та 35,5 % порівняно з 14-ю добою післяопераційного періоду. В термін з 14 до 21-ї доби знижувалася активність СОД на 32 % та каталази на 24,9 %. У результаті цих зрушень досліджувані показники, що характеризували інтенсивність ПОЛ та ефективність функціонування антиоксидантної системи (АОС), не відрізнялися від по-

Таблиця 2

**Зрушення прооксидантно-антиоксидантної рівноваги в сироватці крові щурів
при моделюванні спайкової хвороби, $M \pm m$; $n=10$**

Доба експерименту	ДК	МДА	СОД	Каталаза	СОД/ДК
3-тя	5,39±0,23 ^{*1}	6,78±0,21 ^{*1}	121,20±4,24 ^{*1}	30,50±1,07 ^{*1}	22,5±1,0 ^{*1}
7-ма	5,66±0,19 ^{*1}	10,42±0,24 ^{*1, *2}	123,6±3,7 ^{*1}	31,30±1,09 ^{*1}	21,80±0,93 ^{*1}
14-та	4,55±0,14 ^{*1, *2}	7,63±0,14 ^{*1, *2}	103,30±3,51 ^{*1, *2}	23,70±0,83 ^{*1, *2}	22,70±1,03 ^{*1}
21-ша	3,54±0,11 ^{*2}	4,92±0,16 ^{*2}	70,2±2,8 ^{*2}	17,80±0,62 ^{*2}	19,80±1,12

Примітка. У табл. 2 і 3: *1 — $P < 0,05$ відносно інтактних щурів; *2 — $P < 0,05$ відносно попереднього терміну спостереження.

казників інтактних шурів. Останнє може свідчити про завершення формування спайок у черевній порожнині шурів у післяопераційному періоді, завершення репарації нанесених ушкоджень.

Таким чином, вщухання патологічного процесу в черевній порожнині після операції супроводжується і зменшенням інтенсивності ПОЛ за показниками сироватки крові з їх нормалізацією на 21-шу добу експерименту. Отримані дані вказують, яким чином відображується перебіг патологічного процесу на стані організму в цілому, тобто за показниками прооксидантно-антиоксидантної рівноваги крові можна опосередковано судити про перебіг спайкового процесу в черевній порожнині.

При дослідженні прооксидантно-антиоксидантної рівноваги у стінці тонкого кишечника, залученого до спайкового процесу, та очеревини на ділянках, прилеглих до місця нанесення операційної травми, були виявлені майже ідентичні за направленістю зрушення (табл. 3). Так, у стінці тонкого кишечника на 3-тю добу післяопераційного періоду зростав вміст ДК і МДА відповідно на 82,3 та 47,1 %, що супроводжувалося підвищенням активності СОД в 1,5 рази, каталази на 102 %. На 7-му добу експерименту відбува-

лося збільшення вмісту в стінці тонкої кишки ДК на 27,5 %, МДА на 69 % порівняно з 3-ю добою експерименту, що супроводжувалося тенденцією до зростання активності СОД і каталази. В результаті цих зрушень значення досліджуваних показників досягли максимуму порівняно з інтактними тваринами. Після чого спостерігалось поступове зменшення в стінці кишечника кількості ДК і МДА та зниження активності СОД і каталази.

Слід зазначити, що, на відміну від сироватки крові, в стінці кишечника на 21-шу добу експерименту вміст ДК і МДА перевищував показники інтактних шурів відповідно на 21,8 та 36,2 %. У свою чергу активність каталази та СОД була вищою відповідно на 22 та 41 %, тобто через 21 добу після оперативного втручання, коли формування спайок як сполучнотканинних утворень зазвичай завершується [3], у стінці тонкої кишки зберігалася підвищена інтенсивність процесів ПОЛ. Останнє може бути пов'язано з порушеннями будови стінки, залученої до спайкового процесу, змінами іннервації та кровообігу в стінці кишки. Проте при цьому можна говорити про здатність АОС до ефективної нейтралізації продуктів ПОЛ, про що свідчать зрушення співвідношення СОД/ДК. Так, на 21-шу добу експерименту співвідно-

шення СОД/ДК перевищувало показники інтактних шурів на 15,5 %.

Нарешті, слід зазначити, що на 3-тю добу післяопераційного періоду співвідношення СОД/ДК було вищим, ніж у інтактних шурів, на 35 %. Надалі, на 7-му добу експерименту, воно зменшувалося порівняно з 3-ю добою на 16,9 % і становило 112 % від показників інтактних шурів. Ці зрушення свідчать про функціонування ферментативної ланки антиоксидантної системи з перенапруженням. Але на 14-ту добу експерименту виявлена тенденція до збільшення співвідношення СОД/ДК порівняно з 7-ю добою, внаслідок чого воно перевищувало рівень інтактних шурів на 23,9 %.

У свою чергу в очеревині, як і у стінці кишечника, зростання вмісту продуктів ПОЛ і активності ферментів АОС досягло максимуму на 7-му добу експерименту. Порівняно з інтактними щурами в очеревині містилося на 7-му добу післяопераційного періоду на 98,5 % більше ДК і у 1,3 рази більше МДА; при цьому активність СОД і каталази були вищими відповідно у 1,4 і 1,2 рази. На відміну від стінки кишки, в очеревині з 3 до 7-ї доби експерименту не відбувалося зменшення співвідношення СОД/ДК, що може бути пов'язано з меншим

Таблиця 3

Зрушення прооксидантно-антиоксидантної рівноваги в тканинах очеревини та кишечника шурів при моделюванні спайкової хвороби, $M \pm m$; $n=10$

Біоматеріал	Доба	ДК	МДА	СОД	Каталаза	СОД/ДК
Кишечник	3-тя	10,90±0,41* ¹	11,60±0,44* ¹	286,70±10,32* ¹	66,30±2,32* ¹	26,10±0,96* ¹
	7-ма	13,90±0,51* ^{1, *2}	19,60±0,68* ^{1, *2}	301,70±11,46* ¹	69,50±2,36* ¹	21,70±0,81* ²
	14-та	11,20±0,42* ^{1, *2}	17,40±0,61* ^{1, *2}	268,20±9,39* ^{1, *2}	67,20±2,62* ¹	23,90±0,89* ¹
	21-ша	7,30±0,31* ^{1, *2}	10,80±0,39* ^{1, *2}	162,90±6,03* ^{1, *2}	40,00±1,41* ^{1, *2}	22,30±0,78
Очеревина	3-тя	6,40±0,21* ¹	6,10±0,24* ¹	142,10±4,91* ¹	36,70±1,11* ¹	22,20±0,83* ¹
	7-ма	7,20±0,32* ^{1, *2}	10,30±0,33* ^{1, *2}	151,80±5,32* ¹	41,80±1,31* ^{1, *2}	21,10±0,77* ¹
	14-та	5,80±0,24* ^{1, *2}	8,80±0,31* ^{1, *2}	146,60±5,14* ¹	37,60±1,23* ^{1, *2}	25,30±0,94* ^{1, *2}
	21-ша	4,04±0,15* ^{1, *2}	5,50±0,27* ^{1, *2}	88,70±3,12* ^{1, *2}	22,90±0,81* ^{1, *2}	21,90±0,81* ^{1, *2}

ушкодженням очеревини, за межами ділянки нанесення операційної травми.

На 14-ту добу експерименту відбувалося зменшення інтенсивності ПОЛ, про що свідчило зниження вмісту в очеревині ДК на 19,4 %, МДА на 14,6 % порівняно з 7-ю добою. При цьому активність СОД з 7 до 14-ї доби експерименту не знавала істотних змін, активність каталази знижувалася на 10 %. Одночасно співвідношення СОД/ДК перевищувало показники інтактних щурів на 41 %, тобто, не зважаючи на підвищену інтенсивність ПОЛ, ферментативна ланка АОС ефективно знешкоджує його продукти.

Нарешті на 21-шу добу експерименту очеревина містила порівняно з 14-ю добою на 12,2 % більше каталази, на 23,2 % — МДА; активність СОД знижувалася на 39,5 %, каталази — на 39,1 %, що супроводжувалося падінням рівня СОД/ДК на 13,5 %. Привертає увагу те, що на 21-шу добу експерименту в очеревині, як і у травмованій стінці кишечника, зберігається підвищена інтенсивність ПОЛ, порівняно з інтактними тваринами. Хоча його наслідки ефективно нейтралізуються функціонуванням АОС, існує загроза

вільнорадикального ушкодження тканин очеревини та подальшого прогресування спайкової хвороби.

Таким чином, на підставі отриманих даних можна зробити висновки про те, що за станом прооксидантно-антиоксидантної рівноваги крові можна опосередковано судити про перебіг спайкового процесу в черевній порожнині. Завершення формування спайки як сполучнотканинного утворення не супроводжується відновленням показників, що характеризують прооксидантно-антиоксидантну рівновагу в тканинах стінки травмованого кишечника. Збереження підвищеної інтенсивності ПОЛ може призводити до формування передумов для подальшого прогресування експериментальної спайкової хвороби.

Перспективи подальших досліджень. Розробити патогенетично обгрунтовані методи профілактики спайкової хвороби з урахуванням стану прооксидантно-антиоксидантної рівноваги.

ЛІТЕРАТУРА

1. Профілактика злукового процесу органів черевної порожнини / Т. В. Семенова, І. С. Бомбушкар, Є. Ю. Мірошниченко та ін. // Шпит. хірургія. — 2000. — № 1. — С. 130-133.

2. Покидько М. І., Феджага І. П. Клінічні та експериментальні основи прогнозування спайкової хвороби очеревини // Там же. — 2001. — № 3. — С. 84-87.

3. Воробьев А. А., Бебуришвили А. Г. Хирургическая анатомия оперированного живота и лапароскопическая хирургия спаек. — Волгоград: Гос. учреждение «Издатель», 2001. — 240 с.

4. Вансович В. С. Значення спайкової схильності у виникненні спайкової хвороби очеревини // Вісник проблем біології та медицини. — 2005. — № 4. — С. 18-21.

5. Адгезивна активність очеревини при проривних гастроудоденальних виразках у хворих різного віку / І. В. Люлько, О. Б. Кутувий, І. С. Шпилька та ін. // Шпит. хірургія. — 2005. — № 1. — С. 55-58.

6. Барабой В. А. Биоантиоксиданты. — К.: Книга плюс, 2006. — 462 с.

7. Fried R. Enzymatic and non-enzymatic assay of superoxide dismutase // Biochemie. — 1975. — Vol. 57, N 5. — P. 657-660.

8. Holmes R., Masters C. E. Epigenetic interconversions of the multiple forms of mouse liver catalase // FEBS Lett. — 1970. — Vol. 11, N 1. — P. 45-48.

9. Современные методы в биохимии / Под ред. В. Н. Ореховича. — М.: Медицина, 1977. — 292 с.

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

УДК 616-007.274-089:612-092.9

В. С. Вансович

ЗМІНИ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЇ РІВНОВАГИ В ДИНАМІЦІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО СПАЙКОВОГО ПРОЦЕСУ

У роботі досліджено вміст у крові, стінці кишечника та вісцеральній очеревині малонового діальдегіду та дієнових кон'югатів, активність супероксиддисмутаз та каталази в динаміці експериментального спайкового процесу. Встановлено, що за станом прооксидантно-антиоксидантної рівноваги крові можна опосередковано судити про перебіг спайкового процесу в черевній порожнині. Завершення формування спайки як сполучнотканинного утворення не супроводжується відновленням показників, що характеризують прооксидантно-антиоксидантну рівновагу в тканинах стінки травмованого кишечника. Збереження підвищеної інтенсивності ПОЛ може призводити до формування передумов для подальшого прогресування експериментальної спайкової хвороби.

Ключові слова: експериментальна спайкова хвороба, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантна система.

UDC 616-007.274-089:612-092.9

V. Ye. Vansovich

CHANGES OF PROOXIDANT-ANTIOXIDANT BALANCE IN THE DYNAMICS OF EXPERIMENTAL PERITONEAL COMMISSURES

The content of malonic dialdehyde and diene conjugate in the blood, in the intestine wall and in the visceral peritoneum, activity of superoxide dismutase and catalase are studied in the dynamics of experimental peritoneal commissures. It was set that the condition of the prooxidant-antioxidant balance of the blood is evidence of the course of the abdominal adhesions. The termination of commissures forming is not accompanied by renewal of indices that characterize a prooxidant-antioxidant balance in the wall of the injured intestine. Keeping of the increased intensity of lipid peroxidation can cause progressing of experimental peritoneal commissures.

Key words: experimental peritoneal commissures, lipid peroxidation, antioxidant system.

КОРЕКЦІЯ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ ПРИ ТОКСИЧНОМУ ГЕПАТИТІ НОВИМИ КОМПЛЕКСНИМИ СПОЛУКАМИ ГЕРМАНІЮ З БІОЛІГАНДАМИ

Одеський державний медичний університет

Одним із провідних напрямків метаболізму ліпідів є їх перекисне окислення (ПОЛ), яке являє собою складний багато-стадійний ланцюговий процес окислення киснем ліпідних субстратів, головним чином поліненасичених жирних кислот. Цей процес включає стадії взаємодії ліпідів із вільнорадикальними сполуками й утворення вільних радикалів ліпідної природи [1]. Відбувається ПОЛ у 2 стадії — неферментативного автоокислення та ферментативних реакцій, у результаті яких утворюються вільні радикали ліпідів, здебільшого супероксидний аніон-радикал O_2^- [2]. При реакції дисмутації двох супероксидних радикалів утворюється молекула перекису водню H_2O_2 [3]. До найбільш реакційноздатних, а тому найбільш небезпечних радикалів кисню, належить гідроксильний радикал OH^- — один з основних ушкоджуючих факторів живого організму [3; 4].

Слід зазначити, що навіть у фізіологічних умовах, у процесі роботи «дихального ланцюга» у мітохондріях, особливо печінки, при окислювальному фосфорилуванні (синтез АТФ) виділяється деяка кількість активних форм кисню (супероксид-аніон-радикал, гідроксил-радикал та ін.), які нейтралізуються антирадикальною системою [4]. Проте при токсичному ураженні печінки у мітохондріях відбувається роз'єднання процесів окислення і фосфорилування, в результаті чого значно зростає утворення активних форм кисню [5].

При розвитку патологічного процесу баланс утворення та використання перекисів та інших продуктів ПОЛ порушується, а метаболіти ПОЛ накопичуються в тканинах і біологічних рідинах, що призводить до серйозних порушень, у першу чергу, у біологічних мембранах [6; 7]. Токсичними для організму є не тільки перекиси, які утворюються у результаті ПОЛ, а й продукти більш глибокого окислення ліпідів, такі як альдегіди, кетони, кислоти. Ці карбонільні продукти ПОЛ інгібують активність ряду ферментів, пригнічують синтез ДНК, збільшують проникність капілярів, модифікують агрегацію тромбоцитів тощо [8; 9].

Таким чином, активація ПОЛ (так званий «синдром ліпідної перекисації») є загальним ключовим фактором, який опосередковує ушкодження мембранних структур органів і тканин при різноманітних захворюваннях. Виходячи з цього, справедливим є запровадження за кордоном термін «вільнорадикальна патологія» [10]. З другого боку, важливо мати надійні засоби корекції процесів ПОЛ. На жаль, сьогодні існує мало лікарських засобів зі специфічною антирадикальною дією. Відомі препарати, як правило, включають у спектр своєї фармакологічної активності, в тій чи іншій мірі, виражену антирадикальну дію. Зважаючи на те, що синтезовані та рекомендовані до вивчення нові біологічно активні речовини (БАР) — похідні оксіетилідендифос-

фонатогерманатів — МІГУ-4, або нікогерм (похідне оксіетилідендифосфонової кислоти (ОЕДФ), германію та нікотинової кислоти); МІГУ-5, або гермамід (ОЕДФ, германію і нікотинаміду); та МІГУ-6, або гермакорд (ОЕДФ, германію та магнію), мають виражену мембранотропну дію [11], доцільно було вивчити їх вплив на процеси ПОЛ. Виходячи з викладеного, метою даної роботи було вивчення процесів перекисації ліпідів при галактозаміновому ураженні печінки та можливість їх корекції запропонованими новими БАР — комплексними сполуками ОЕДФ та біолігандів — германію, нікотинової кислоти, нікотинаміду й елемента магнію.

Матеріали та методи дослідження

Досліди проведені на 207 щурах-самцях лінії Вістар масою 180–200 г, які знаходилися на утриманні у стандартних умовах віварію. Тварини були розподілені на 5 груп. До 1-ї групи увійшли тварини з галактозаміновим гепатитом (ГАГ) і до вільним відновленням показників, які вивчалися; до 2-ї — ГАГ на фоні введення МІГУ-4; до 3-ї — ГАГ на фоні введення МІГУ-5; до 4-ї — ГАГ на фоні введення МІГУ-6; до 5-ї — ГАГ на фоні введення гептралу. Кожна група розподілялася на підгрупи по 9 тварин залежно від часу відновлення показників. Спричинювали ГАГ раніше описаним методом [12]. Досліджували БАР вводили внутріш-

ньоочеревинно у раніше відпрацьованих дозах: МІГУ-4 — 17 мг/кг, МІГУ-5 — 28 мг/кг, МІГУ-6 — 18,5 мг/кг, гептрал — 10 мг/кг маси. Вводили БАР профілактично-лікувальним методом: 7 діб до введення гепатотоксину і 7 діб після його застосування. Контрольній групі тварин вводили фізіологічний розчин у відповідному об'ємі.

Стан ПОЛ, яке відбувалось у тканинах тварин при розвитку токсичного гепатиту, визначали за вмістом дієнових кон'югатів (ДК), які з'являються на початкових стадіях пероксидації, та вмістом малонового діальдегіду (МДА) — одного з найбільш важливих кінцевих продуктів. Кількісне визначення дієнної кон'югації ненасичених жирних кислот проводили за методом В. А. Костюка зі співавторами [13]. Принцип методу полягав в екстракції ліпідів гептанізопропаноловою сумішшю (1:1) з наступним розшаруванням двох фаз 0,1 N розчином HCl і спектрофотометричним визначенням продуктів ПОЛ у гептановому шарі при

довжині хвилі 233 нм. Як контроль використовували проби, які містять тільки екстрагуючу фазу. Для екстракції відповідних ліпідів використовували 50 мг тканини печінки чи 0,5 мл еритроцитарної суспензії експериментальних тварин. Вміст ДК розраховували за формулою:

$$E_{233/\text{мл еритроцитів}} = \frac{D_{233} \cdot V_{\Gamma}}{V_{\text{ep}}} \quad (\text{для еритроцитів});$$

$$E_{233/\text{мг тканини печінки}} = \frac{D_{233} \cdot V_{\Gamma}}{N} \quad (\text{для тканини печінки}),$$

де D_{233} — значення екстинкції СФ; V_{Γ} — об'єм гептанового екстракту (4,5 мл); V_{ep} — об'єм еритроцитарної суспензії (0,5 мл); N — маса наважки печінки (50 мг).

Визначення МДА проводили за методом И. Д. Стальной і Т. Г. Гаришвили [14], який полягає у тому, що при високій температурі у кислому середовищі МДА реагує з 2-тіобарбітуровою кислотою з утворенням забарвленого триметанового комплексу з максимумом

поглинання при 532 нм. Кількість МДА у пробі розраховували з використанням величини молярного коефіцієнта екстинкції — $E = 1,56 \cdot 10^5 \text{ см}^{-1}\text{M}^{-1}$ за формулою:

$$C = \Delta E \cdot V \cdot K \cdot S,$$

де C — кількість МДА у пробі в мілімолях на літр для еритроцитів і в мікромолях на грам для тканини печінки; ΔE — показник екстинкції ФЕК; V — об'єм проби в кюветі (3,75 мл для крові та 7 мл для печінки); K — коефіцієнт розведення для крові або концентрація тканини для печінки.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою IBM з використанням програм "Statgraf".

Результати дослідження та їх обговорення

Як продемонстрували дослідження, галактозаміновий гепатит індукував ПОЛ у мембранах еритроцитів (МЕ) та у печінці (ПЧ) щурів, про що свідчать відповідні зміни вмісту ДК та МДА (таблиця). Через

Таблиця

Динаміка змін вмісту продуктів перекисного окислення ліпідів у мембранах еритроцитів і печінці щурів при галактозаміновому гепатиті та довільному відновленні, $n=9$

Умови експерименту, дози, мг/кг	Стат. показники	ДК		МДА	
		еритроцит. маса (E_{233} /мл)	печінка, (E_{233} /мг)	еритроцит. маса, ммоль/л	печінка, мкмоль/г
Контроль	$M \pm m$	2,74±0,17	0,067±0,005	3,147±0,161	1,202±0,068
	%	100,0	100,0	100,0	100,0
Гепатит (1-ша доба)	$M \pm m$	6,37±0,31	0,124±0,009	5,309±0,142	2,773±0,051
	% (2-1)	232,5*	185,1*	168,7*	230,7*
Гепатит (2-га доба)	$M \pm m$	6,89±0,37	0,152±0,011	6,184±0,135	3,230±0,059
	% (3-1)	251,5*	226,8*	196,5*	268,7*
Гепатит (3-тя доба)	$M \pm m$	4,37±0,20	0,116±0,008	4,827±0,098	2,555±0,061
	% (4-1)	159,5*	173,2*	153,4*	212,6*
Гепатит (5-та доба)	$M \pm m$	3,75±0,19	0,106±0,007	4,368±0,109	2,230±0,047
	% (5-1)	136,9*	158,2*	138,8*	185,5*
Гепатит (7-ма доба)	$M \pm m$	3,09±0,15	0,088±0,006	3,106±0,110	1,934±0,055
	% (6-1)	112,8	131,3*	98,8	160,9*
Гепатит (10-та доба)	$M \pm m$	3,14±0,18	0,078±0,007	3,458±0,121	1,431±0,039
	% (7-1)	114,6	116,4	109,9	119,0

Примітка. * — вірогідність при $P < 0,05$.

1 добу після затравки тварин вміст ДК у МЕ та ПЧ шурів відповідно збільшувався на 232,5 та 185,1 % ($P < 0,05$). Паралельно на 168,7 та 230,7 % ($P < 0,05$) збільшувався вміст МДА. Накопичення продуктів пероксидації ліпідів з часом продовжувалося й досягло максимальних показників у кінці 2-ї доби розвитку токсичного гепатиту. Так, вміст ДК у МЕ та ПЧ відповідно дорівнював 251,5 і 226,8 % ($P < 0,05$), а МДА — 196,5 і 268,7 % ($P < 0,05$). Починаючи з кінця 2-ї доби вміст продуктів ПОЛ поступово зменшувався; ДК і МДА у МЕ при довільному відновленні досягали контрольних величин на 7-му добу дослідження, а у печінці — на 10-ту добу (див. таблицю). Таким чином, у даній серії досліджень було встановлено, що галактозаміновий гепатит спричинював суттєву активацію ПОЛ у МЕ та ПЧ, що стало підґрунтям для вивчення впливу нових БАР на процеси пероксидації ліпідів.

Курсове профілактично-лікувальне введення БАР продемонструвало, що вони гальмували пероксидацію ліпідів. Введення похідного нікотинової кислоти — МІГУ-4 не виявило зрушень вмісту ДК і МДА, тобто МІГУ-4 повністю запобігав накопиченню продуктів ПОЛ, що свідчить про його виражену антирадикальну дію (рисунок). Причому визначення вмісту ДК і МДА впродовж наступних 3 діб не виявило ніяких відхилень від контрольних величин.

Введення МІГУ-5 — похідного нікотинамідів — теж продемонструвало його превентивну дію на підвищення вмісту продуктів ПОЛ. Проте його вплив на показники, що вивчаються, був дещо меншим, ніж МІГУ-4. Підвищення вмісту ДК і МДА у МЕ і ПЧ шурів на фоні введення МІГУ-5 спостерігалось протягом 1 і 2-ї доби після затравки тварин, хоча це підвищення не було таким критичним, яким воно було без введення БАР. Ми зазначили, що при довільному відновленні вміст

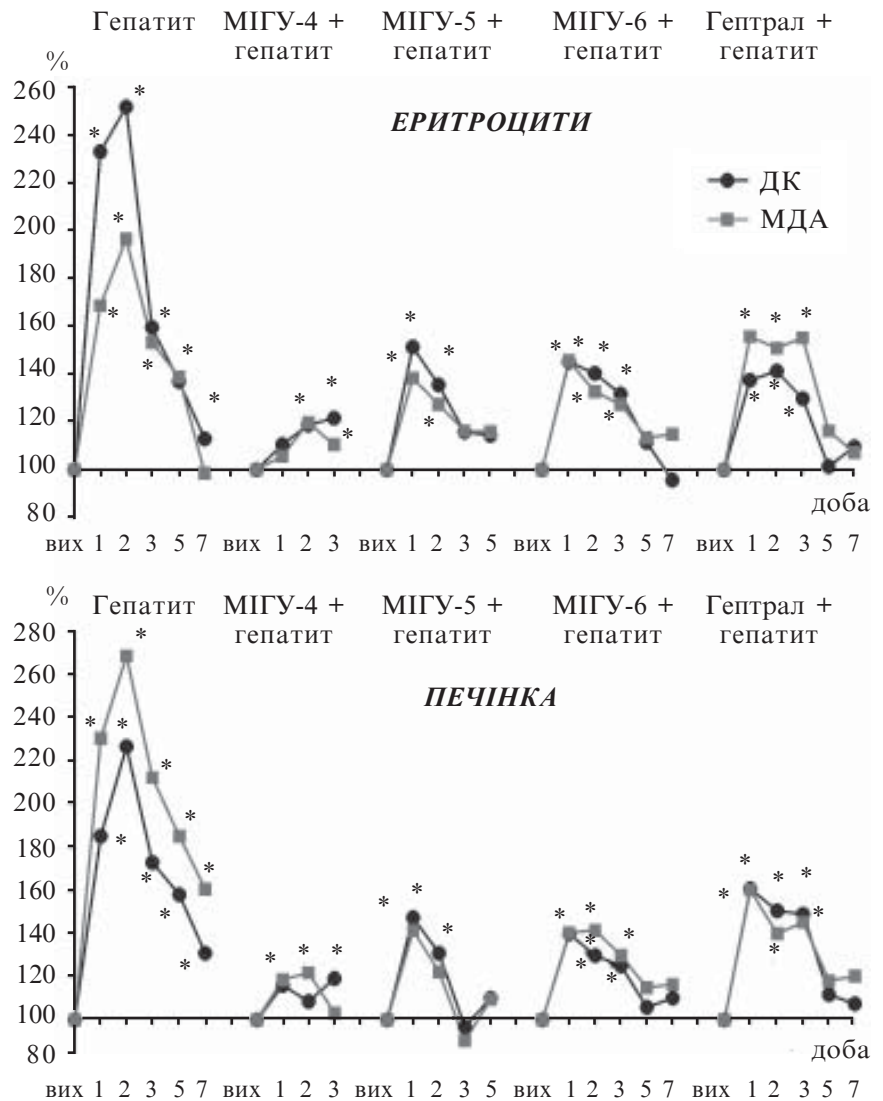


Рисунок. Вплив біологічно активних речовин на вміст дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду в мембранах еритроцитів і печінці шурів в умовах галактозамінового гепатиту (відсоток відносно контролю)

ДК і МДА збільшувався у 2,5–2 рази, а при введенні МІГУ-5 — тільки у 1,5 рази. Важливим є і те, що на 3-тю добу спостереження показники, що вивчаються, не відрізнялися від контрольних величин і залишалися такими протягом наступних 2–3 діб дослідження (див. рисунок).

Антирадикальні властивості проявив також МІГУ-6. Його введення запобігало різкому збільшенню вмісту ДК і МДА. За силою впливу цей ефект можна порівняти з МІГУ-5, тобто збільшення ДК і МДА не перевищувало 1,5 рази від вихідних даних. Проте повна нормалізація вмісту продуктів ПОЛ спо-

стерігалася на 5-ту добу і продовжувала зберігатися далі (див. рисунок).

Таким чином, усі БАР, які досліджувалися, виявили виражені антирадикальні властивості, що полягали у запобіганні накопиченню продуктів ПОЛ — ДК і МДА у мембранах еритроцитів і печінці тварин. За силою фармакологічного ефекту ці БАР розташовуються у такій послідовності: МІГУ-4 > МІГУ-5 > МІГУ-6.

Важливою характеристикою дії цих БАР було їх порівняння з дією гепатопротектора гептралу, який нами досконально вивчений.

Результати дослідження свідчать, що за антирадикальною дією (за вираженістю ефекту та часом відновлення) гептрал не відрізнявся від МІГУ-6, проте значно поступався МІГУ-5 і особливо МІГУ-4.

Таким чином, у похідних ОЕДФ із біолігандами виявлено виражені антирадикальні властивості, які слід детальніше дослідити за допомогою інших методичних прийомів.

Висновки

1. Галактозаміновий гепатит суттєво стимулює процеси пероксидації ліпідів у мембранах еритроцитів і печінці щурів. Найбільш виражені зміни відбуваються у кінці 2-ї доби спостереження, коли вміст ДК і МДА збільшувався майже у 2,5–2 рази. Ці зміни спостерігалися як у мембранах еритроцитів, так і у печінці і за вираженістю були майже однаковими.

2. Спостереження за довільним відновленням вмісту продуктів ПОЛ показало, що у МЕ ДК і МДА досягали контрольних величин на 7-му добу, а у печінці — на 10-ту добу. Ці дані послужили підставою для вивчення впливу нових БАР на процеси пероксидації ліпідів при галактозаміновому гепатиті.

3. Усі БАР, які досліджувалися, виявили виражені антирадикальні властивості, що полягали у запобіганні накопиченню продуктів ПОЛ при галактозаміновому гепатиті.

4. За силою фармакологічного впливу синтезовані БАР можна розмістити так: МІГУ-4 > МІГУ-5 > МІГУ-6. Повністю запобігав зрушенню вмісту ДК і МДА, які спостерігалися при гепатиті, МІГУ-4; МІГУ-5 відновлював їх вміст на 3-тю добу спостереження, а МІГУ-6 — на 5-ту добу.

5. Важливою характеристикою дії МІГУ-5 і 6 було те, що вони запобігали різкому збільшенню продуктів ПОЛ у 1,5 рази, тимчасом як при нелікованому гепатиті воно досягало 2,5–2 рази.

6. Порівняльний аналіз антирадикальних властивостей БАР і препарату порівняння показав, що МІГУ-6 не відрізнявся від гептралу за вираженістю ефекту та часом відновлення, проте МІГУ-5 і, особливо, МІГУ-4 суттєво його перевершували.

ЛІТЕРАТУРА

1. Владимиров Ю. А., Арчаков А. И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. — М.: Наука, 1972. — 252 с.
2. Кучеренко Н. Е., Васильев А. Н. Липиды. — К.: Вища шк., 1985. — 247 с.
3. Кольман Я., Рем К. Г. Наглядная биохимия: Пер. с нем. — М.: Мир, 2000. — 469 с.
4. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная терапия / В. К. Казимирко, В. И. Мальцев, В. Ю. Бутылин, Н. И. Горобец. — К.: Морион, 2004. — 160 с.
5. Губский Ю. И. Коррекция химического поражения печени. — К.: Здоров'я, 1989. — 168 с.

6. Меерсон Ф. З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических поврежденных сердца. — М.: Медицина, 1984. — 272 с.

7. Мансурова Ф. Х., Мухомова Х. Ш., Олимова С. О. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита у больных хроническим поражением печени HCV вирусной этиологии // Пробл. ГАЭЛ. — 2004. — № 1-2 (26). — С. 34-37.

8. Логинов А. С., Матюшин Б. Н. Свободные радикалы в хронической патологии печени // Арх. патологии. — 1991. — Т. 53, № 6. — С. 75-79.

9. Richter C., Kass G. E. N. Oxidative stress in mitochondria: Its relationship to cellular Ca homeostasis, cell death, proliferation, and differentiation // Chem.-Biol. Interact. — 1991. — Vol. 77. — P. 1-23.

10. Rosser B. G., Gores G. J. Liver cell necrosis: cellular mechanisms and clinical implications // Gastroenterology. — 1995. — Vol. 108. — P. 252-275.

11. Годован В. В., Кресюн В. Й. Патогенетичні механізми гепатозахисної дії нових похідних нікотинової кислоти та нікотинаміду // Інтегративна антропологія. — 2007. — № 1. — С. 61-68.

12. Годован В. В., Кресюн Н. В. Галактозаміновий гепатит як модель вивчення морфофункціональних порушень клітинних мембран // Одес. мед. журнал. — 2005. — № 3. — С. 11-15.

13. Костюк В. А., Потапович А. И., Лунец Е. Ф. Спектрофотометрическое определение диеновых конъюгатов // Вопр. мед. химии. — 1984. — Т. 30, № 4. — С. 125-127.

14. Стальная И. Д., Гаршивили Т. Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии: Под ред. В. Н. Ореховича. — М.: Медицина, 1977. — С. 66-68.

УДК 547.419.5:577.164.15:616.36

В. В. Годован, В. Й. Кресюн

КОРЕКЦІЯ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ ПРИ ТОКСИЧНОМУ ГЕПАТИТІ НОВИМИ КОМПЛЕКСНИМИ СПОЛУКАМИ ГЕРМАНІЮ З БІОЛІГАНДАМИ

У статті наведено дані з вивчення впливу нових БАР класу оксєтилєндєфосфонатогєрманатєв (з нєкотєнєвоєю кєслєтєю — МІГУ-4, нєкотєнєамєдєм — МІГУ-5 і магнєєм — МІГУ-6) на перекєснє окєслєннє лїпїдїв (ПОЛ) при галактозамєновєму гепатитї у щурїв. Дослїдженнє показало, що всїм спєлукам прєтаманнї вєраженї антирадикалнї властєвєстї, що вони запобїгають накопєченнєу продуктїв перекєсєдациї лїпїдїв. За сєлоєу фармакологїчного впливу данї БАР можна розташувати в такїй послїдовностї: МІГУ-4 > МІГУ-5 > МІГУ-6. Порївнєльний аналіз їх антирадикалнїх властєвєстєй і гепатопротєктора гептралу показав, що за вєраженєстєю ефекту і часєм вїдновлєннєя показнєкїв ПОЛ (дїєновїх кон'єгатїв і малєновєго дїальдєгїду), що вивчаютьсєя, МІГУ-6 не вїдрїзнявсєя вїд прєпарату порївнєннєя, а МІГУ-5 і особлєво МІГУ-4 суттєво йєго перевїщувало.

Ключові слова: оксєтилєндєфосфонатогєрманати, галактозамєновїй гепатит, перекєснє окєслєннє лїпїдїв.

UDC 547.419.5:577.164.15:616.36

V. V. Godovan, V. Y. Kresyun

CORRECTION OF PEROXIDATIVE OXIDATION OF LIPIDS AT TOXIC HEPATITIS BY NEW COMPLEX COMPOUNDS OF GERMANIUM WITH BIOLIGANDS

The article gives the information on the influence of new BAS of oxyethylendiphosphonate germanate (with nicotine acid — MIGU-4, with nicotinamide — MIGU-5 and magnesium — MIGU-6) on peroxidative oxidation of lipids (POL) at galactosamine hepatitis are presented. Researches showed that all compounds possess the expressed antiradical properties, preventing accumulation of peroxydative products. According to strength of the pharmacological action the BAS can be disposed in the following sequence: MIGU-4 > MIGU-5 > MIGU-6. The comparative analysis of antiradical properties of BAS and hepatoprotector heptrale showed that according to expression of the effect and time of recovery of the studied indices POL (dienic conjugates and malonate dialdehyde) MIGU-6 did not differ from preparation of comparison, and MIGU-5 and especially MIGU-4 substantially excelled it.

Key words: oxyethylendiphosphonate germanate, galaktosamine hepatitis, peroxidative oxidation of lipids.

АНАЛІЗ ІНТЕРІКТАЛЬНОЇ СПАЙКОВОЇ АКТИВНОСТІ В ГІПОКАМПІ ТА НЕОКОРТЕКСІ ПРИ РОЗВИТКУ ПЕНТИЛЕНТЕТРАЗОВОГО КІНДЛІНГУ У ЩУРІВ

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

Традиційно дослідниками завжди приділялося багато уваги питанням формування та розвитку епілептогенних систем мозку, пошуку та з'ясування ролі компенсаторних і протисудомних механізмів, які активуються під час розвитку судомної активності у мозку та відіграють важливу роль в її припиненні. Кіндлінг як одна із найбільш адекватних моделей епілепсії дає можливість досліджувати закономірності виникнення, розвитку, реорганізації епілептичних і протиепілептичних систем як на рівні окремих структур мозку, так і їх міжструктурних відношень. Незважаючи на інтенсивні дослідження, багато які механізми формування епілептиформної активності (ЕпА) в умовах кіндлінгу залишаються нез'ясованими. Так, відомо, що одним із електрографічних корелятивів, які спостерігаються у процесі розвитку кіндлінгу, є виникнення епілептиформних потенціалів, які являють собою типові позитивно-негативні спайкові розряди. Ці розряди можна зареєструвати у віддаленому періоді після кіндлінгового впливу, за що вони отримали назву інтеріктальних (міжнападних) потенціалів. Механізми генерації та розвитку інтеріктальної спайкової активності (ІСА) вивчені недостатньо.

Останнім часом опубліковані роботи, в яких показано,

що генерація інтеріктальних та іктальних розрядів здійснюється різними популяціями клітин, завдяки різним клітинним і сітьовим механізмам [1; 2]. Раніше при вивченні виникнення та розвитку інтеріктальної та іктальної активності у різних структурах мозку в разі коразолового кіндлінгу було встановлено, що в основі епілептиформних ефектів лежить формування первинного детермінантного осередку в гіпокампі, який визначає розвиток патологічної епілептичної системи, що спричинює синдром генералізації ЕпА [3]. Однак при попередньому використанні як звичайного, так і «швидкого» гіпокампального електростимуляційного кіндлінгу виявили його значний нейропротекторний ефект при каїнат-спричинених структурних ушкодженнях мозку у щурів [4; 5]. Крім того, деякі дослідження на експериментальних моделях як *in vitro* [6], так і *in vivo* [8] показали, що стимуляція гіпокампальної ділянки з генерацією ІСА знижує можливість розвитку іктальних розрядів. Одні з перших, хто запропонував гіпотезу про те, що розвиток ІСА є, скоріше за все, проявом активації не про-, а протисудомних механізмів, були експериментатори, які досліджували зміни амплітуди та кількості спайків, а також порогу виникнення нападів за

умов електростимуляційного кіндлінгу [7]. Але характер модуляційного впливу інтеріктальних спайкових розрядів на розвиток судомних нападів залишається і сьогодні не до кінця зрозумілим.

Метою нашого дослідження було визначення функціональної ролі інтеріктальної спайкової активності в гіпокампі та неокортексі при хронічно зростаючій епілептизації мозку щурів із використанням моделі пентилентетразолового кіндлінгу.

Матеріали та методи дослідження

Експериментальна частина роботи була виконана на 22 самцях білих щурів лінії Вістар масою 180–220 г в умовах хронічного експерименту. Тварин утримували на звичайному раціоні віварію у стандартних умовах із природною 12-годинною зміною світла та темряви. Підготовчі операції виконувалися під етаміналовим наркозом (30 мг/кг, внутрішньоочеревинно). Усі поверхні рани обробляли розчином новокаїну (1%). Трепанційні отвори висвердлювали відповідно до координат, які були визначені за атласом G. Paxinos, C. Watson (1982). Для відведення ЕЕГ в структури лобної кори та вентрального гіпокампа стереотаксично імплантували ніхромові електроди у лаковій ізоляції з

діаметром кінчика 0,1–0,15 мм за координатами: лобна кора — AP=2,0; L=0,2; H=0,2; вентральний гіпокамп — AP=-4,8; L=5,0; H=7,5. Кріплення електродів на черепі здійснювали за допомогою стоматологічної пластмаси — протакрилу. Формування кіндлінгу здійснювали не раніше ніж через 10 днів після проведених підготовчих операцій. Протягом 21 доби, щодня одноразово внутрішньоочеревинно вводили пентилентетразол (ПТЗ, “Sigma”, США) дозою 25 мг/кг, яка спершу не спричинювала судомних проявів. Епілептоген вводили в об’ємі 0,2 мл в однакових умовах (в один і той самий час доби в лабораторії з однаковою освітленістю, вологістю, температурою та шумовим фоном).

Проводили ЕЕГ-реєстрацію в умовах вільної поведінки щурів протягом 30 хв до і 1 год після введення конвульсанту за допомогою комп’ютерного енцефалографа з АЦП (National Instruments) з частотою опитування 256 імпульсів за секунду. Дані записувалися на жорсткий диск для подальшої off-line обробки. Аналізували період одразу після введення ПТЗ із розвитком як іктального, так й інтеріктального типу активності та віддалений істинно-інтеріктальний період через добу після введення конвульсанту. За інтеріктальні спайки приймали високо-амплітудні (>300–400 мкВ), швидкі розряди, які склалися з істинних спайків (з тривалістю не більше 50 мс) і гострих хвиль (50–200 мс) (рис. 1, а) [1]. Оцінювали частоту й амплітуду інтеріктальних спайкових розрядів. Вважали, що розвиток інтеріктальної активності після введення ПТЗ відбувається з регулярним типом генерації ІСА, коли ці розряди повторювалися з періодом у 3–20 с. Одночасно відстежували поведінкові зміни з визначенням інтенсивності судомних проявів, візуально оцінюючи за спеціальною шкалою: 0 балів — відсутність судомної реакції; 1 бал

— міоклонічні здригання голови; 2 бали — міоклонічні судоми м’язів тулуба; 3 бали — клонічні судоми м’язів передніх і задніх кінцівок; 4 бали — генералізовані клоніко-тонічні судоми з падінням тварин на бік; 5 балів — повторні генералізовані клоніко-тонічні судоми.

Всі одержані результати обробляли статистично із розрахунком середнього значення та стандартного відхилення, а також довірчого інтервалу (Р), що використовувався для оцінки ступеня вірогідності відмінностей за допомогою t-критерію Стьюдента. Відмінності вважалися статистично вірогідними при $P < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Електрографічні та поведінкові зміни у наших дослідах при повторному багаторазовому введенні ПТЗ були аналогічні описаним раніше [3].

У 14 з 22 тварин наприкінці початкового періоду кіндлінгу (5-те–7-ме введення конвульсанту) відбувалося формування ІСА (рис. 1, б). Дослідження часу її появи у процесі розвитку епілептичних ефектів показало, що в першу чергу вона виникала у гіпокампі та була тут максимально виражена. Амплітуда (А) спайків у гіпокампі дорівнювала $(1189,1 \pm 122,7)$ мкВ, а

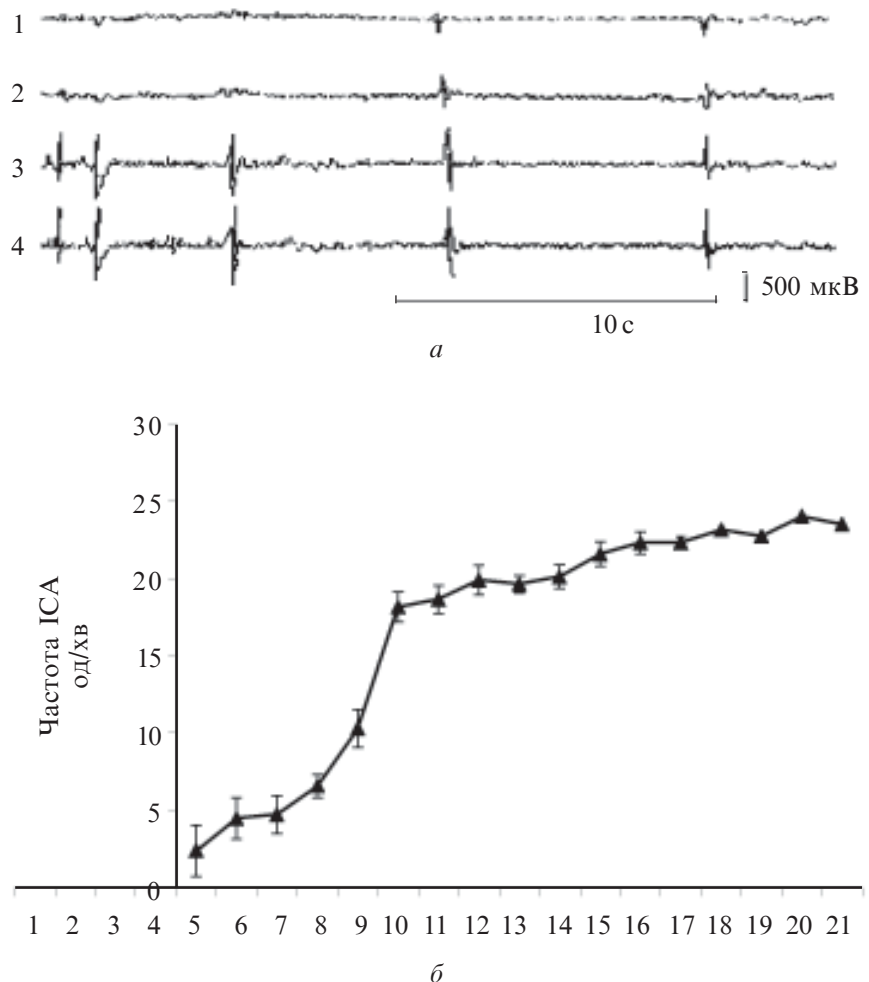


Рис. 1. Інтеріктальні спайки в гіпокампі та корі мозку при розвитку пентилентетразолового кіндлінгу в щурів: а — типові інтеріктальні спайки на ЕЕГ у щурів після 10-го введення епілептогену, 1–4 — відповідно права та ліва лобова кора, правий і лівий гіпокамп; б — зміни частоти інтеріктальних спайків гіпокампа та кори, за всією абсцис — тривалість спостережень із щоденним уведенням конвульсанту (в днях)

в корі мозку — $(387,5 \pm 152,4)$ мкВ. Після різкого збільшення частоти ІСА у відповідь на 8-ме–10-те введення ПТЗ (див. рис. 1, б) інтенсивність судомних поведінкових проявів у середньому періоді кіндлінгу змінювалася незначно (рис. 2). При розвитку нападів клонічних судом кінцівок, у віддаленому істинно-інтеріктальному періоді після 10–13-ї ін'єкції ПТЗ, спостерігалось максимальне виявлення ІСА, що відмічалось одразу після цих нападів. Цікаво, що при цьому відзначено припинення генерації ІСА у середньому за 40–60 с до початку генералізованого нападу. Але у більшій частині таких щурів (у 10 з 14 тварин з регулярною ІСА), незважаючи на збереження високої частоти ІСА на 19-те–21-ше введення коразолу, спостерігали розвиток тяжких генералізованих клоніко-тонічних судом (див. рис. 2).

У 8 із 22 тварин після 6–7-го введення ПТЗ як у гіпокампі, так і у корі реєстрували лише поодинокі спалахи ІСА, переважали часті спайк-хвильові комплекси. У цьому випадку вже на 14–17-те введення кон-

вульсанту навіть група з кількох інтеріктальних спайкових розрядів призводила до генерації іктального розряду (див. рис. 2), який супроводжувався судомним нападом із падінням тварин на бік (6 із 8 щурів). У двох тварин після перших введення конвульсанту зареєстровані спалахи спайк-хвильової активності в корі були більш виражені ($A=125,5 \pm 31,3$ мкВ), ніж у гіпокампі ($A=71,4 \pm 22,1$ мкВ). Треба відмітити, що у цих тварин уже на 10–11-те введення ПТЗ спостерігали розвиток тяжких генералізованих судом. Можливо, такі випадки перебігу подій і лежать в основі висновків деяких авторів, які не зараховують коразоловий кіндлінг до моделей фокальної епілепсії [9].

На початковому етапі формування кіндлінгу (починаючи з 6–7-го введення) при реєстраціях, що відбувалися через добу після ін'єкції конвульсанту, на ЕЕГ спостерігали часті спайк-хвильові комплекси (у 20 з 22 тварин). У всіх цих випадках виявлялися нерегулярні поодинокі прояви ІСА в гіпокампі та корі мозку. Подальші дослідження

істинно-інтеріктального періоду показали, що нерегулярний характер ІСА не змінювався. Але у випадку з тваринами (у 12 з 14), в яких відразу після введення ПТЗ відбувалося генерування регулярних проявів ІСА, через добу реєстрували (12–17-те введення) 10–20-секундні періоди високої частоти генерації ІСА (від 36 до 60 за хвилину). Водночас ця високочастотна генерація ІСА завжди відповідала періоду закінчення міоклонічних скорочень м'язів передніх кінцівок. У щурів із нерегулярним типом ІСА (6 із 22), який реєстрували одразу після ін'єкції конвульсанту, при розвитку через добу (10–16-те введення) міоклонічних скорочень м'язів тулуба і кінцівок не спостерігали особливостей генерації ІСА.

Таким чином, на визначених (певних) етапах наших експериментів, у тварин з вираженою ІСА не реєстрували розвитку іктальних проявів, тимчасом як у інших щурів, на ЕЕГ яких були відсутні прояви регулярної ІСА, навіть невелика група з кількох спайків у відповідь на введення тестуючої дози епілептогену призводила до генерації тяжкого судомного нападу. У цілому, особливо в початковому і середньому періодах формування кіндлінгу, спонтанна ІСА супроводжувалася значно меншими за інтенсивністю судомними проявами і, можливо, запобігала розвитку великих нападів. Механізм такого протисудомного впливу регулярної ІСА передусім обумовлений особливостями структури гіпокампальної нейрональної сітки, в якій виявляються, наприклад, особливі типи інтернейронів [10]. Активація цих клітин має важливе значення в зниженні збудливості пірамідних нейронів і зменшенні епілептогенного збудження в цілому мозку. З одного боку, виникаючий при тривалому введенні субконвульсивних доз ПТЗ дисбаланс між функціональним станом гальмових і збудливих систем,

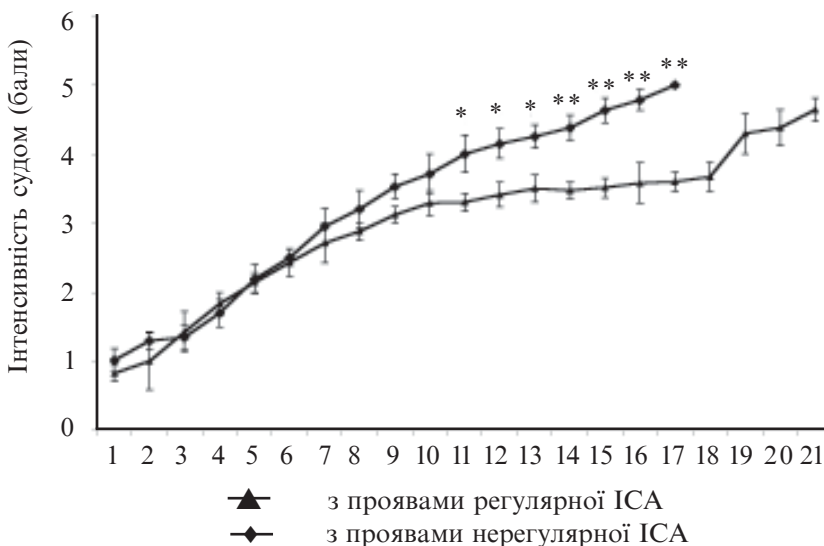


Рис. 2. Зміни інтенсивності судом у щурів під час розвитку пентилентетразолового кіндлінгу залежно від типу генерації інтеріктальної спайкової активності

Примітка. За віссю абсцис — тривалість спостережень із щоденним введенням конвульсанту (в днях), * — $P < 0,05$; ** — $P < 0,01$ — вірогідні відмінності досліджуваного показника у щурів із нерегулярним типом інтеріктальної спайкової активності порівняно з таким у щурів із регулярним типом активності.

як відомо, пов'язаний із прямою дією ПТЗ, що блокує хлорний іонофор ГАМК_A-бензодіазепінового рецепторного комплексу, а також активацією рецепторів збудливих амінокислот [11]. З другого боку, при дослідженні ПТЗ-спричиненої активності було доведено посилення ГАМК_B-опосередкованої медіаторної передачі [12], а важлива роль гальмових механізмів у формуванні синхронізованих високоамплітудних розрядів, до яких належить ІСА, добре відома [11]. Припускаємо, що активація ГАМК_B-медіаторної системи в умовах особливої морфофункціональної структурної організації гіпокампа здатна знижувати збудливість навіть за відсутності ГАМК_A-опосередкованого гальмування.

Дослідження інших авторів також підтверджують можливу роль ГАМК_B-рецепторів у запуску механізмів контролю та термінації кіндлінг-спричиненої активності (Francis J. et al., 2001). Крім того, вивчення особливостей локалізації ГАМК_B-рецепторів у корі [14] та гіпокампі [13] показало, що основна їхня частина розташована позасинаптично. А при патологічних порушеннях, що супроводжуються потужною активацією клітин, у тому числі й інтернейронів, коли відбувається збільшення кількості ГАМК, що вивільнюється, може відбуватися залучення цієї великої групи рецепторів до функціонування нейрональних сіток. Більше того, на пре- і постсинаптичному рівнях основна частина ГАМК_B-рецепторів асоційована з глутаматними рецепторами, що вказує на їх особливу роль у модуляції збудливої нейротрансмісії [13]. Цікаво, що на фоні блокування бікукуліном ГАМК_A-рецепторів, використання блокуаторів ГАМК_B-рецепторів приводило до трансформації поодиноких проявів ІСА у пролонговані багатоконпонентні розряди. При цьому часто спостерігали формування іктального типу

активності [15]. Можливо, активація ГАМК_B-медіаторної системи, яка у свою чергу приводить до розвитку регулярної ІСА, і лежить в основі показаного модуляційного ефекту, що відвертає розвиток тяжких судомних нападів у початковому та середньому періоді формування кіндлінгу.

Висновки

1. Встановлено, що формування регулярної ІСА в гіпокампі та корі мозку щурів відбувалось у початковому періоді пентилентетразол-індукованого кіндлінгу в 67 % тварин. У середньому періоді кіндлінгу ця активність значно зменшувала інтенсивність судомних проявів і запобігала розвитку великих нападів.

2. На завершальних етапах формування пентилентетразолового кіндлінгу, незважаючи на збільшення частоти проявів ІСА, у 71 % тварин із регулярною ІСА розвивалися тяжкі генералізовані клоніко-тонічні судоми.

3. У групі тварин із нерегулярним типом генерації ІСА поява на ЕЕГ гіпокампа групи з кількох інтеріктальних спайкових розрядів призводила до більш раннього (14–17-те введення пентилентетразолу) формування генералізованого іктального розряду з тяжкими поведінковими проявами судомного характеру.

ЛІТЕРАТУРА

1. De Curtis M., Avanzini G. Interictal spikes in focal epileptogenesis // *Prog. Neurobiol.* — 2001. — N 63. — P. 541-567.
2. Morimoto K., Fahnestock M., Racine R. Kindling and status epilepticus models of epilepsy: rewiring the brain // *Prog. Neurobiol.* — 2004. — N 73. — P. 1-60.
3. Шандра А. А., Годлевский Л. С., Брусенцов А. И. Киндлинг и эпилептическая активность. — Одесса: Астпропринт, 1999. — 275 с.
4. Kelly L., McIntyre D. Hippocampal kindling protects several structures from the neuronal damage resulting from kainic acid-induced status epilepticus // *Brain Res.* — 1994. — N 634. — P. 245-256.

5. Penner M., Pinaud R., Robertson H. Rapid kindling of the hippocampus protects against neuronal damage resulting from status epilepticus // *Neuroreport.* — 2001. — N 12. — P. 453-457.

6. Suppression of epileptiform activity by high frequency sinusoidal fields in rat hippocampal slices / M. Bickson, J. Lian, P. Hahn et al. // *J. Physiol.* — 2001. — N 531. — P. 181-191.

7. Engel J., Ackermann R. Interictal EEG spikes correlate with decreased, rather than increased, epileptogenicity in amygdaloid kindling // *Brain Res.* — 1981. — N 241. — P. 75-86.

8. Quenching: inhibition of development and expression of amygdala kindled seizures with low frequency stimulation / S. R. B. Weiss, X. L. Li, J. Rosen et al. // *Neuroreport.* — 1995. — N 4. — P. 2171-2176.

9. Differential effects of pentylentetrazol-kindling on long-term potentiation of population excitatory postsynaptic potentials and population spikes in the CA1 region of rat hippocampus / M. Palizvan, Y. Fathollahi, S. Semnani et al. // *Brain Res.* — 2001. — N 898. — P. 82-90.

10. Functional activation of somatostatin and neuropeptide Y containing neurons in experimental models of limbic seizures / A. Vezzani, C. Bendotti, M. Rizzi et al. // *Epilepsy Res.* — 1996. — Suppl. 12. — P. 187-195.

11. Годухин О. В. Клеточно-молекулярные механизмы киндлинга // *Успехи физиол. наук.* — 2005. — Т. 36, № 2. — С. 41-54.

12. Snead O. C. Evidence for GABA_B-mediated mechanisms in experimental generalized absence seizures // *Europ. J. Pharmacology.* — 1991. — N 213. — P. 343-349.

13. Subcellular localization of metabotropic GABA_B receptor subunits GABA_{B1a/b} and GABA_{B2} in the rat hippocampus / A. Kulik, I. Vida, R. Lujan et al. // *J. Neurosci.* — 2003. — Vol. 23, N 23. — P. 11026-11035.

14. Expression and distribution of metabotropic GABA subunits GABA_BR1 and GABA_BR2 during rat neocortical development / G. Lopez-Benedito, R. Shigemoto, A. Kulik et al. // *Eur. J. Neurosci.* — 2002. — N 15. — P. 1766-1778.

15. De Curtis M., Radici C., Forti M. Cellular mechanisms underlying spontaneous interictal spikes in acute model of focal cortical epileptogenesis // *Neurosci.* — 1999. — Vol. 88, N 1. — P. 107-109.

АНАЛИЗ ИНТЕРИКТАЛЬНОЙ СПАЙКОВОЙ АКТИВНОСТИ В ГИПОКАМПИ ТА НЕОКОРТЕКСИ ПРИ РОЗВИТКУ ПЕНТИЛЕНТЕТРАЗОВОГО КИНДЛІНГУ У ЩУРІВ

У дослідженні вивчалася функціональна роль інтериктальної спайкової активності (ІСА) в гіпокампі та неокортексі при хронічно зростаючій епілептизації мозку щурів із використанням моделі пентилентетразолового (ПТЗ) кіндлінгу. Встановлено, що формування регулярної ІСА відбувалось у початковому періоді кіндлінгу у 67 % тварин. У середньому періоді кіндлінгу ця активність супроводжувалася значно меншими за інтенсивністю судомними проявами і, можливо, запобігала розвитку великих нападів. У групі тварин із нерегулярним типом генерації ІСА спостерігали більш раннє (14–17-те введення ПТЗ) формування генералізованого іктального розряду з тяжкими поведінковими проявами судомного характеру.

Ключові слова: інтериктальна спайкова активність, гіпокамп, неокортекс, кіндлінг, пентилентетразол.

THE ANALYSIS OF THE INTERICTAL ACTIVITY IN RAT'S HIPPOCAMPUS AND FRONTAL CORTEX DURING PENTYLENETETRAZOL-INDUCED KINDLING

The involvement of development the regular interictal spikes (IS) in the rat's hippocampus and frontal cortex on the generation ictal discharges with severe behavioral seizures in a chronic kindling model were investigated.

The most commonly observed pattern (67% of rats) was characterized by the appearance of regular IS. In the case when we observed single IS, non-regular IS progressed into generalized clonic-tonic seizures after 14th–17th injection of PTZ. During this time of kindling procedure the development of severe generalized clonic-tonic seizures hasn't been found in rats with regular IS.

Key words: interictal spikes, hippocampus, frontal cortex, kindling, pentylenetetrazole.

УДК 614.253.5:37

С. В. Калинин, канд. мед. наук, доц.

ВНЕДРЕНИЕ ТЕЛЕМЕДИЦИНСКОГО СЕРВИСА В ОДЕССКОМ РЕГИОНЕ

*Одесский государственный медицинский университет,
Одесская областная клиническая больница*

Введение

Телемедицинская помощь рассматривается в качестве метода наиболее быстрого оказания специализированной медицинской помощи пациентам [2; 3; 5; 14]. Следует отметить, что срочные лечебные мероприятия нередко играют критическую роль в случае острых нарушений деятельности сердца, при инсультах, травмах и т. п. [3; 5; 8; 10]. Поэтому подобное преимущество телемедицины может иметь важное значение для внедрения в систему здравоохранения стран бывшего СССР, и в особенности в систему здравоохранения таких регионов, как Одесский, в котором острая патология сердца и сосудов занимает первое место (61,2 %) среди прочих факторов смертности в молодом

возрасте [6; 9]. При этом второе и третье места занимают соответственно опухолевые заболевания и травмы (12,5 и 11,2 %) [9].

Несмотря на очевидное положение дел, когда телемедицинский сервис обещает быть эффективным инструментом спасения жизни пациента, процесс внедрения данной технологии происходит очень медленно, и телемедицинские консультации не стали рутинной медицинской технологией. Можно назвать несколько причин подобного положения, среди которых первая — отсутствие закона об обязательном медицинском страховании. Также весьма важная причина — это неудовлетворительное состояние инфраструктуры (коммуникационных линий) лечебно-профилактических учреждений, слабая обес-

печенность компьютерной техникой и отсутствие рынка телемедицинских устройств.

Тем не менее, Одесский регион стал первым среди регионов Украины, где принята государственная программа развития телемедицины собранием Областного совета народных депутатов (ноябрь 2006).

Такое решение можно представить как логическое развитие телемедицинских инициатив в регионе, которые ранее были предприняты в рамках проведения пилотных телемедицинских консультаций между Одесской областной клинической больницей и Измаильской районной больницей — наиболее удаленной точкой Одесского региона [1; 4].

Целью настоящей работы стал экспертный анализ результатов телемедицинских кон-

сультаций, которые были осуществлены между ООКБ и наиболее удаленным пунктом Одесского региона, локализованным в устье Дуная, — г. Измаилом. Интерес представлял анализ как собственно медицинских результатов подобного консультирования, так и экономический эффект.

Материалы и методы исследования

Телемедицинское консультирование пациентов районной больницы Измаила специалистами ООКБ проводится, начиная с января 2006 г. Проводятся как плановые, так и urgentные консультации.

В процессе подобных дистантных консультаций осуществляется передача и анализ результатов ультразвукового исследования и записей ЭКГ (по 12 каналам). Кроме того, в соответствующих случаях передаются рентгеновские изображения, в частности в течение периодов сбора анамнестических данных. Также пациентам прописывают некоторые диагностические процедуры, результаты которых позже пересылают консультирующей стороне. Продолжительность консультаций составила от 5,5 до 35,0 мин (в среднем — $(14,5 \pm 4,2)$ мин). Плановые консультации осуществлялись в среднем на протяжении $(17,4 \pm 5,0)$ мин, в то время как urgentные — в течение $(7,3 \pm 2,7)$ мин. В целом за первую половину 2006 г. осуществлено консультирование 87 пациентов, в то время как urgentное консультирование было проведено у 50 больных.

Экспертная оценка эффективности телемедицинских консультаций была проведена с учетом определения следующих показателей:

1) продолжительности периода времени, которое было бы необходимо для обеспечения медицинской специализированной помощи в отсутствие наличия телемедицинской помощи;

2) числа пациентов, корректный диагноз которым был поставлен в результате проведения телемедицинского консультирования;

3) числа больных, которым более эффективная медицинская помощь могла бы быть оказана при использовании телемедицинских консультаций. Этот показатель определяли ретроспективно, применяя экспертный анализ историй болезней пациентов в возрасте от 20 до 55 лет, погибших от заболеваний сердца и сосудов, а также травм, несчастных случаев и отравлений в течение периода с 2004 по 2006 гг.

Кроме того, определяли также субъективное отношение пациентов и медицинских работников к применению телемедицинских консультаций путем их анонимного опроса.

Результаты исследований и их обсуждение

Телемедицинское консультирование пациентов удаленного района Одесского региона позволило осуществить корректную диагностику в процессе планового консультирования. Причем у большинства из консультированных пациентов соответствующие диагнозы были поставлены впервые. Не менее чем у 20 % больных данной группы были определены показания к urgentным оперативным вмешательствам, которые впоследствии и были успешно осуществлены.

Удовлетворительные результаты лечебных мероприятий наблюдались при повторных осмотрах пациентов, проводимых не ранее чем через месяц с момента проведения назначенного хирургического лечения. Также определялся факт увеличения привлекательности телемедицинского консультирования пациентов, что выразилось в увеличении общего количества плановых консультаций. Так, в мае, по сравнению с январем, число записавшихся пациентов возросло в 2,7 раза.

Представлял интерес анализ таких случаев, при которых телемедицинская консультация оказалась эффективным инструментом, т. е. когда средствами телемедицинской технологии был впервые правильно поставлен диагноз и в последующем было выполнено оперативное вмешательство. Чаще всего речь шла о пороках развития. В частности, к этим случаям относилась диагностика спинномозговой грыжи у новорожденного (2 случая), незаращение боталлова протока было диагностировано у 3 новорожденных, дефект межжелудочковой перегородки с показаниями к операции (диаметр дефекта $0,6 \text{ см}^2$) — у 1 новорожденного. Еще в 2 случаях проведена успешная телемедицинская консультация по экстренным показаниям — диагностирована атрезия пищевода с формированием бронхолегочного свища, развитием аспирационной пневмонии. У 3 новорожденных консультирование на 2–3-й неделях жизни позволило выявить пилоростеноз, а также определить показания к оперативному лечению. Во всех случаях рекомендованное оперативное вмешательство сопровождалось положительным лечебным эффектом.

Пельвиоперитонит: были проведены дифференциально-диагностические мероприятия, включающие УЗИ, и рекомендованная тактика обследования позволила точно установить диагноз при проведении дополнительных мероприятий с использованием соответствующих вагинальных датчиков. В этом случае также было обнаружено наличие жидкости в полости малого таза, в связи с чем были рекомендованы пункции и дренаж, а также проведены лапароскопические исследования, которые у 2 из 5 женщин закончились оперативным вмешательством по поводу сальпингоофорита.

У всех оперированных пациентов в отдаленном периоде

наблюдения, при их повторном обследовании, которое проводилось не ранее чем через месяц с момента консультирования, определялось удовлетворительное состояние.

Еще у 59,8 % больных в результате телемедицинского консультирования была скорректирована схема консервативного лечения. В основном речь шла о введении в лечебный комплекс новых лекарственных препаратов, были даны рекомендации в отношении диеты, здорового образа жизни. Так, 8 пациентам в комплекс лечения при артериальной гипертензии были рекомендованы препараты — ингибиторы ангиотензин-превращающих ферментов. У 86,5 % больных данной группы через месяц с момента консультирования отмечалось улучшение состояния здоровья.

За указанный период времени были проанализированы также результаты ургентного консультирования пациентов, свидетельствующие, что применение телемедицинских средств консультирования позволяет поставить корректный диагноз в более короткие сроки. В свою очередь, корректная диагностика и адекватное лечение имели своим следствием стабилизацию здоровья больных и сохранение материально-технических ресурсов, затрата которых была бы необходимой в случае отсутствия телемедицинского консультирования. Так, экспертный анализ свидетельствует о сокращении числа выездов бригад хирургов — в общей сложности более чем на 20, что, согласно экспертной оценке, позволило сэкономить около 50 000 грн.

Представляют интерес отдельные клинические случаи, при которых ургентное консультирование оказалось эффективным.

В отдельных случаях речь шла о консультациях относительно острой задержки мочи. Так, у мужчины в возрасте 59 лет

была проведена экстренная телемедицинская консультация по поводу острой задержки мочи, в результате которой был поставлен диагноз опухолевого поражения предстательной железы, выполнено экстренное хирургическое вмешательство. У беременной женщины (27-я неделя беременности) также с острой задержкой мочи в результате телеконсультирования был поставлен диагноз мочекаменной болезни, выполнено лапароскопическое дренирование мочеточника. У беременной женщины (33-я неделя беременности) был установлен диагноз острогормонального тромбоза глубоких вен на левой ноге, рекомендовано установить фильтры венозной крови, что позволило успешно завершить вынашивание плода.

В одном случае речь шла о применении препарата «Новосевен» у женщины с ДВС-синдромом и непрекращающимся кровотечением, возникшем в процессе родов. В течение консультации выяснилось, что препарат первоначально ввели на фоне применения гепарина. После требования отмены гепарина повторное применение препарата «Новосевен» спасло жизнь женщины.

Отдельно следует рассмотреть ситуацию с консультированием политравмы, когда требовалось одновременное присутствие ряда специалистов для выбора рациональной тактики ведения больного. Фактически все подобные экстренные формы консультаций могут служить иллюстрациями преимуществ телемедицинского консультирования, поскольку в них принимали участие специалисты: ортопеды-травматологи, сосудистые хирурги, нейрохирург, а также торакальный хирург ОКБ. Избранная тактика позволила получить хорошие и удовлетворительные результаты лечения у 15 из 17 пациентов.

В целом за указанный период (май–октябрь 2006 г.) было обеспечено успешное консультирование в критических ситуа-

циях. При этом 11 успешных консультаций проведены в раннем неонатальном периоде, 9 — у женщин репродуктивного возраста, 7 — у пациентов различного возраста по поводу политравмы. Подобный спектр отражает состояние организационно-методической обеспеченности соответствующих разделов (направлений) работы регионального здравоохранения, что требует коррекции, в том числе за счет внедрения системы телемедицинского консультирования по указанным направлениям организации медицинской помощи.

Ретроспективный анализ возможностей ускоренного оказания специализированной медицинской помощи был проведен в соответствии с результатами лечения острых критических состояний в период с 2003 по 2005 гг. Согласно проведенной экспертной оценке, которая включала определение тяжести состояния пациента на момент постановки диагноза, время от момента начала заболевания до момента оказания первой и специализированной медицинской помощи, характер назначенного лечения в раннем периоде заболевания, определяли возможную эффективность телемедицинского консультирования и конечного результата с учетом времени проведения специализированных лечебных мероприятий. Проведенный экспертный анализ показал, что более чем у трети пациентов, страдающих острыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, применение телемедицинских технологий приближения специализированной медицинской помощи могло предупредить неблагоприятный исход заболевания. Относительно различных форм травматических повреждений было определено, что применение разнообразных специализированных лечебных мероприятий помогло избежать неблагоприятного исхода заболевания более чем у двух третей пациентов.

Анализ результатов телемедицинского консультирования с позиций субъективной оценки эффективности данной технологии показывает, что все респонденты отметили удобство в пользовании данной системой, а также возможность экономии финансовых средств в связи с отсутствием необходимости поездки в ООКБ. Специалисты-медики также отметили высокую эффективность данной формы обслуживания пациентов, особенно в случае сложного характера развития заболевания. Вместе с тем, 13,5 % анонимных респондентов указывают на то, что данная технология может иметь временное значение и ее роль существенно снижается при соответствующем оснащении удаленного медицинского центра, например, при наличии аппарата ультразвукового исследования высокого разрешения. Еще 8,2 % респондентов отметили, что данная технология может иметь большее значение в отношении повышения квалификации медицинского персонала дистантными средствами обучения, что, по мнению данных респондентов, играет более значительную роль в увеличении диагностического потенциала удаленных медицинских центров, чем кратковременное общение пациента и специалиста телекоммуникационными средствами. Еще 7,5 % респондентов отметили, что общение во время телеконсультирования является низкоэффективным, так как из-за отсутствия навыка у пациента и лечащего врача они обходятся во время подобного общения предоставлением минимума возможной информации.

Таким образом, представленные результаты показали, что применение телемедицинского консультирования оказалось весьма эффективным инструментом, который обеспечил высокую точность диагностики заболеваний при консультировании, проводимом как в

плановом, так и в ургентном порядке. В ходе планового консультирования выявлена высокая эффективность данной медицинской услуги в отношении первичной диагностики, определения тактики лечения новорожденных, а также заболеваний репродуктивной системы женщин. Эти направления медицинской помощи (неонатология, акушерство и гинекология) — основные в ряду медицинских специальностей, определяющих показатели эффективности работы системы здравоохранения региона [1; 7; 9]. Следовательно, можно сделать вывод о том, что внедрение системы телемедицинского консультирования может оказаться весьма действенным в отношении улучшения системы оказания медицинской помощи населению в целом. В особенности это становится актуальным в связи с принятием в Украине Европейских стандартов регистрации живорожденных, которые сокращены с 28 до 22 нед беременности [7]. Однако полученные результаты также косвенно свидетельствуют о необходимости повышения квалификации специалистов-неонатологов, акушеров-гинекологов, работающих в отдаленных районах Одесской области.

В нашем исследовании обнаружилась сравнительно большая эффективность телемедицинского консультирования, чем в исследованиях других авторов [11–13]. Подобные различия, по-видимому, могут быть объяснены существенными различиями в системах организации здравоохранения в Украине и в других странах. Так, в частности, политика реформирования здравоохранения в Украине происходит в отсутствие принятого закона о страховой медицине и, таким образом, преимущества страховой медицины не оказывают на практике влияния на ментальность населения Украины. Расценивая телемедицинские технологии, как и информационные технологии в

медицине в целом, в качестве своеобразного «инструмента страховой медицины» [4; 5], можно предположить, что те пациенты, которые получили телемедицинское консультирование, могут рассматриваться в качестве физических лиц, на своем опыте ощутивших некоторые возможности страховой медицины.

Таким образом, полученные результаты в процессе ретроспективного анализа свидетельствуют о том, что у пациентов с острыми заболеваниями сердца, сосудов, а также у перенесших политравмы телемедицинское консультирование могло бы принести несомненную пользу. Особо следует подчеркнуть, что в исследовании мы сфокусировали анализ на тех формах заболеваний, которые имеют наибольшее значение в структуре причин смертности в Одесском регионе среди лиц молодого возраста.

Следует также отметить, что при ретроспективном анализе историй болезней отмечалось наличие тенденции в отношении ежегодного снижения числа пациентов, которым экстренную медицинскую помощь оказывали с некоторой временной задержкой. Этот факт может свидетельствовать об улучшении системы раннего врачебного контроля состояния пациентов с тяжелыми травмами. Таким образом, дальнейшее усовершенствование данной системы, в том числе на основе телемедицинского ургентного консультирования, может усилить данную тенденцию и обеспечить оптимальные сроки оказания медицинской помощи пациентам в соответствующих случаях.

Еще один важный фактор, отличающий условия внедрения телемедицинских технологий в Одесском регионе, как и в Украине в целом, — очевидная необходимость повышения уровня образования населения и медицинского персонала в области телемедицинских и информационных технологий. На

это указывают результаты анонимного опроса, проведенного в данном исследовании, а также выявленная объективная тенденция возрастания повторных записей на плановые телемедицинские консультации.

Учитывая низкий уровень материально-технического обеспечения удаленных районных больниц, в Одесском регионе развитие телемедицины, на наш взгляд, должно осуществляться параллельно развитию систем телекоммуникаций в регионе, которое сегодня ориентировано преимущественно на самые современные мировые технологии. При этом более приемлемой становится концепция «телемедицинской сети» с неким временным стандартом минимального оснащения телемедицинских терминалов соответствующим диагностическим оборудованием. Дальнейшее совершенствование системы телемедицинской помощи населению должно происходить при активном участии удаленных больниц и трансформации «телемедицинских терминалов» в «телемедицинские центры» с расширением возможностей применения телемедицинского оборудования до существующих европейских стандартов.

Выводы

1. Плановые телемедицинские консультации в виде видеоконференции, передачи медицинских изображений, результатов ЭКГ-исследований представляют собой высокоэффек-

тивную диагностическую процедуру, позволяющую идентифицировать показания к оперативным вмешательствам.

2. Ургентное телемедицинское консультирование обеспечивает повышение эффективности лечения острых заболеваний сердца и сосудов, а также травматических повреждений.

3. Повышение уровня знаний в области телемедицинского сервиса повышает заинтересованность населения к данной форме медицинских услуг.

4. Телемедицинское консультирование, осуществляемое на основе информированного согласия пациента и/или его родственников, рекомендации со стороны «телемедицинского консультанта» в виде «второго мнения» доказали отсутствие медицинских ошибок или иных, связанных с телемедицинским консультированием, конфликтных ситуаций.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Інформаційні технології в роботі медичних закладів: перспективи для Одеського регіону* / Л. С. Годлевський, М. Р. Баязітов, І. В. Смірнов та ін. // Одес. мед. журнал. — 2005. — № 4. — С. 9-12.
2. Дюк В., Эмануэль В. Информационные технологии в медико-биологических исследованиях. — СПб.: Питер, 2003. — 528 с.
3. Казаков В. Н., Климовицкий В. Г., Владимировский А. В. Телемедицина. — Донецк: ООО «Норд», 2002. — 100 с.
4. Каличук С. В., Баязітов М. Р. Організаційно-методичні аспекти роботи медичної сестри в палаті інтенсивної терапії обласної лікарні // Вісн. соц. гігієни та орган. охорони здоров'я України. — 2006. — № 4. — С. 67-70.

5. *Кобринский Б. А.* Телемедицина в системе практического здравоохранения. — М.: МЦФЭР, 2002. — 176 с.

6. *Godlevsky L. S.* Perspectives of informatics technologies with the emphasis on improving life quality of older people in Odessa region // 2nd International Congress for the Third and Fourth Age. — Odessa, 2004. — P. 36.

7. *Telecardiology in Odessa Region: "Odessa-Mother" project.* In: Biophysical Standards and Informational Technologies in Medicine / L. S. Godlevsky, S. V. Kalinchuk, I. V. Smirnov et al. // Proceed. of Internat. Conf. — Odessa, 2006 (November). — P. 22-27.

8. *Johnston B., Wheeler L.* Outcomes of the Kaiser Permanent tele-home health research project // Archives of Family Medicine. — 2000. — Vol. 19. — P. 40-45.

9. *Concept on telecardiology development in Odessa Region* / S. V. Kalinchuk, L. S. Godlevsky, I. V. Smirnov et al. // Abstracts of Second Hellenic-Ukrainian Conference on Cardiology. — Odessa, 2006. — P. 20.

10. *Telemedical cardiological project at Odessa Regional Hospital* / S. V. Kalinchuk, N. R. Bayazitov, G. M. Tyapkin, L. S. Godlevsky // Ibid. — P. 21.

11. *Malone F. D., Athanassiou A., Craigo S. D.* Cost issues surrounding the use of computerized telemedicine for obstetric ultrasonography // Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. — 1998. — Vol. 12. — P. 120-124.

12. *Telemedicine of the heart: real-time telescreening of echocardiography using satellite telecommunication* / T. Miyashita, M. Takizawa, K. Nakai et al. // Circ. J. — 2003. — Vol. 67. — P. 562-564.

13. *Survey and analysis of satellite-based telemedicine projects involving Japan and developing nations: investigation of transmission rates, channel numbers, and node numbers* / I. Nakajima, M. Natori, M. Takizawa, S. Kaihara // Medinfo. — 2001. — Vol. 10. — P. 844-848.

14. www.turkistan.kz/tv_med.rar

УДК 614.253.5:37

С. В. Каличук

ВНЕДРЕНИЕ ТЕЛЕМЕДИЦИНСКОГО СЕРВИСА В ОДЕССКОМ РЕГИОНЕ

Проанализирован опыт предоставления специализированной медицинской помощи как в плановом, так и в ургентном порядке средствами телемедицины пациентам удаленного района Одесской области. Показана высокая эффективность данной формы консультирования в отношении уточнения диагнозов патологии у новорожденных, заболеваний женской половой сферы, а также консультирования ургентных ситуаций, связанных с острыми заболеваниями сердечно-сосудистой системы и политравмами.

Ключевые слова: телемедицина, медицинское видеоконсультирование, телекардиология, дистантное обучение.

UDC 614.253.5:37

S. V. Kalinchuk

IMPLEMENTATION OF TELEMEDICAL SERVICE IN ODESSA REGION

The analysis of the experience on rendering specialized medical service both in elective and urgent forms for remote district in Odessa region was made. The high effectiveness of such a form of consultations concerning newborn diseases diagnosis, women reproductive system pathology as well as consultation of urgent cases caused by acute cardiovascular diseases and polytrauma has been shown.

Key words: telemedicine, medical videoconsultations, telecardiology, distant education.

СОСТОЯНИЕ ТИОЛ-ДИСУЛЬФИДНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ В УСЛОВИЯХ КОМПЛЕКСНОГО МИНИИНВАЗИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Одесский областной медицинский центр

Выявлено, что тиол-дисульфидная окислительно-восстановительная система, важный компонент антиоксидантной системы (АОС) организма, принимает участие в механизмах неспецифической резистентности, в том числе при развитии воспалительных процессов [1–3]. Выраженность изменений со стороны данного компонента АОС может быть критерием глубины имеющихся место изменений при развитии воспаления, а также служить критерием оценки эффективности лечебных мероприятий [3].

Целью настоящего исследования было определение выраженности изменений со стороны тиол-дисульфидной системы у больных, страдающих обострениями хронического панкреатита (ХП), которым применяли комплексное лечение с включением миниинвазивных хирургических методов. Отдельной задачей работы было сравнительное изучение эффективности лапароскопической санации и традиционного («открытая» хирургия) лечения данной категории больных, а также оценка эффективности лапароскопического метода лечения в условиях применения пентоксифиллина (ПТФ), обладающего противовоспалительным действием, реализующимся за счет снижения уровня провоспалительных цитокинов и снижения перекисного окисления липидов [2].

Материалы и методы исследования

В работе наблюдали 42 больных, которым применяли ла-

пароскопическое дренирование ложных кист поджелудочной железы (ПЖ). Еще 25 пациентам проводили традиционное хирургическое лечение с лапаротомией. Для контрольных наблюдений привлекли группу практически здоровых людей, из которых 19 — женщины и 16 — мужчины. Возраст пациентов был от 18 до 55 лет и составлял в среднем для женщин ($31,90 \pm 1,57$), а для мужчин — ($32,40 \pm 1,87$) лет.

В процессе эндо- и лапароскопической санации 15 больным выполнена папиллосфинктеротомия с транспапиллярным стентированием гепатикохоледоха. Еще в 12 случаях, при отсутствии сообщения полости кисты с выводными протоками ПЖ, проводили транскутанное дренирование. Выполнена лапароскопическая цистогастротомия 9 пациентам и еще 6 больным — цистодуоденотомия. Традиционное лечение осуществляли с помощью лапаротомии с последующими вмешательствами на тканях ПЖ (удаление секвестров псевдокист — у 5 пациентов, удаление камней протоковой системы — у 6 больных, наложение продольной цистоеюностомии — у 5 больных, а также открытое дренирование полости кисты — у 5 пациентов). Установленные дренажи промывались растворами антисептиков, ингибиторами ферментов. Всем больным проводился УЗИ-контроль брюшной полости и ПЖ каждые 3–4 сут. У 7 пациентов были диагностированы на 6–9-е сутки в различных областях брюшной полости затеки (ге-

моррагическая и серозная жидкость, гной), которые под контролем УЗИ пунктировались однократно или несколько раз, дренировались по Селингеру тонким катетером с последующей санацией растворами антисептиков.

В виде внутривенных введений применяли ПТФ («Sigma», США) из расчета 0,1–0,2 г на инфузию, на протяжении 5–7 суток [2].

Состояние тиол-дисульфидной системы изучалось по показателям содержания общих, белковых, небелковых сульфгидрильных (SH-) и дисульфидных (SS-) групп, а также коэффициента SH/SS. Исследования проводились методом амперометрического титрования на 7-е сутки с момента оперативного вмешательства [5].

Результаты исследований обрабатывали статистически с применением t-критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

В крови пациентов, которым применяли традиционное лечение, регистрировалось возрастание содержания небелковых SH- и SS-групп на 57,7 % по сравнению с контрольными значениями ($P < 0,05$) (табл. 1). Причем на этом фоне снижалось содержание SH-групп в небелковой фракции цельной крови на 51,4 %, в то время как в белковой фракции имело место увеличение данного показателя на 6,4 % ($P < 0,05$). В то же время содержание SS-групп возрастало: небелковых — в 5,42 раза,

Содержание сульфгидрильных (SH-) и дисульфидных (SS-) групп в небелковой и белковой фракциях цельной крови больных хроническим панкреатитом с различными видами комплексного лечения, М±m, мкмоль/л

Исследуемые показатели	Группы обследованных			
	Контроль, n=35	Традиционное лечение, n=25	Лапароскопическое лечение, n=20	Лапароскопическое лечение + ПТФ, n=22
	Небелковая фракция			
SH-+SS-группы	1727,5±45,4	2723,7±97,7*	2346,9±85,4*#	1908,9±77,9#@
SH-группы	1345,4±42,4	654,2±56,7*	911,5±44,3*#	1110,3±49,3*#@
SS-группы	382,1±19,3	2069,5±93,2*	1435,4±67,2*#	798,6±34,7*#@
	Белковая фракция			
SH-группы	7714,8±105,6	8205,5±94,3*	6518,7±102,4*#	7830,6±112,1#@
SS-группы	2937,5±93,8	4670,8±115,0*	3824,5±84,7*#	3259,6±99,7*#@
	Общее содержание			
SH-группы	9060,2±137,9	8859,7±113,2	7430,2±115,6*	8940,9±127,5@
SS-группы	3319,6±97,8	6740,3±140,6*	5259,9±88,5*#	4058,2±87,5*#@

Примечание. В табл. 1 и 2: * — P<0,05 по сравнению с показателями в группе контроля (практически здоровые); # — P<0,05 по сравнению с показателями в группе больных с традиционным лечением; @ — P<0,05 по сравнению с показателями в группе пациентов, получавших лапароскопическое лечение.

белковых — на 59,0 %, общих — в 2,03 раза (см. табл. 1). Наряду с этим имело место снижение величины коэффициента SH/SS: небелкового — в 10,8, белкового — в 1,53 и общего — в 2,1 раза (P<0,05).

У больных ХП, которым проводили лапароскопическую санацию, в этот период регистрировалось увеличение на 35,8 % суммарного содержания небелковых SH- и SS-групп на фоне снижения на 32,2 % содержания небелковых SH-групп и одновременного повышения в 3,76 раза содержания небелковых SS-групп (P<0,05) (см. табл. 1). В этих условиях в 2,51 раза уменьшался небелковый SH/SS коэффициент. В белковой фракции цельной крови отмечалось снижение содержания SH-групп (на 15,5 %) и было увеличено содержание SS-групп (на 30,2 %), сопровождавшееся уменьшением SH/SS коэффициента в 1,47 раза по сравнению с группой контроля (P<0,05). Наряду с этим имело место снижение на 18,0 % содержания общих SH-групп, увеличение на 58,3 % содержания SS-групп, а также снижение в 1,95 раза коэффициента SH/SS (P<0,05).

Следует отметить, что некоторые из показателей в данной группе пациентов отличались от таковых в группе с традиционным лечением. Так, общее содержание небелковых SH- и SS-групп было меньше на 13,8 %, в то время как уровень небелковых SH-групп был выше на 39,3 %, а SS-групп — ниже на 30,6 % (P<0,05). Содержание SH-групп белковой фракции также было меньше такового в группе с традиционным лечением — на 20,6 %, а SS — меньше на 19,1 % (P<0,05) (см. табл. 1). Также меньшим по сравнению с показателем у больных с традиционным лечением ОП был показатель общего уровня SS-групп (на 22,0 %) (P<0,05).

В группе пациентов, которым на фоне лапароскопической санации применяли ПТФ, содержание общих небелковых SH- и SS-групп было на 10,5 % выше такового в контроле (P>0,05), в то время как данный показатель был ниже таковых как в группе с традиционным лечением, так и в группе с одной лапароскопической санацией — соответственно на 30,0 и 18,7 % (P<0,05). При этом уровень SH-групп был ниже контроля на

17,5 % (P<0,05) и превышал показатели в группах с традиционным лечением и лапароскопической санацией на 69,7 и 21,8 % (P<0,05). Уровень SS-групп также был выше такового в контроле в 2,1 раза (P<0,05) и одновременно был ниже, чем в других группах — в 2,6 и в 1,8 раза (P<0,05). Коэффициент небелковых SH/SS групп, хотя также превышал коэффициенты в группах с традиционным и лапароскопическим лечением — в 4,3 и 2,1 раза (P<0,05), однако оставался в 2,5 раза ниже, чем в группе контроля (P<0,05).

Общее содержание SS- и SH-групп белковой фракции в группе с лапароскопической санацией и применением ПТФ превышало соответствующий показатель в группе контроля на 1,5 % (P>0,05) и одновременно было выше показателя в группе с одной лапароскопической санацией на 20,1 % (P<0,05). При этом, однако, уровень SH- и SS-групп был меньшим, чем в группе с традиционным лечением на 4,9 % (P<0,05) (см. табл. 1). В данных условиях лечения содержание SS-групп было меньшим, чем в группах с традиционным и одним лапа-

роскопическим лечением соответственно на 30,2 и на 14,8 % ($P<0,05$) и превышало таковое в группе контроля на 11,0 % ($P<0,05$). В то же время коэффициент SH/SS не отличался от такового в контроле и был выше показателей в других группах соответственно на 42,0 и 35,7 % ($P<0,05$).

Общее содержание SH-групп у больных ХП, которым применяли лапароскопическую санацию и ПТФ, не отличалось от такового в группе контроля и группе, в которой использовали традиционное лечение (см. табл. 1). В то же время данный показатель был выше такового в группе с одной лапароскопической санацией на 20,3 % ($P<0,05$). Общий уровень SS-групп был меньшим показателем в группе с традиционным и лапароскопическим лечением на 39,8 и 22,9 % ($P<0,05$), но при этом оставался большим такового в группе контроля на 22,2 % ($P<0,05$). Коэффициент SH/SS также был выше соответствующих показателей в группах больных ХП на 67,3 и на 55,4 % ($P<0,05$), при этом оставаясь на 20,0 % более низким, чем в группе контроля ($P<0,05$).

В сыворотке крови пациентов, леченных традиционным методом, содержание белковых SH-групп было на 56,7 % меньшим такового в группе контроля, в то время как уровень SS-групп превышал соответствующий показатель в 2,1 раза ($P<0,05$) (табл. 2). Коэффициент SH/SS в 4,9 раза был меньшим такового в группе контроля ($P<0,05$). В группе с лапароскопической санацией уровень SH-

групп был на 40,5 % меньшим такового в группе контроля ($P<0,05$) и на 37,3 % большим соответствующего показателя в группе с традиционным лечением ($P<0,05$). Содержание SS-групп было выше такового в контроле на 74,3 % и меньшим показателя в группе с традиционным лечением на 17,9 % ($P<0,05$). При этом коэффициент SS/SH был в 2,93 раза меньшим такового в группе контроля и превышал коэффициент в группе с традиционным лечением на 71,4 % ($P<0,05$) (см. табл. 2). При включении в комплекс лечебных мероприятий ПТФ содержание SH-групп оставалось на 22,8 % меньшим такового в контроле и при этом превышало соответствующие показатели в группах с традиционным и лапароскопическим лечением — соответственно на 75,9 и 28,1 % ($P<0,05$). При этом уровень SS-групп также оставался большим такового в контроле (на 18,3 %) и при этом был меньшим показателей в других группах на 43,7 и 32,1 % ($P<0,05$). Коэффициент SH/SS в сыворотке крови при лапароскопическом лечении с применением ПТФ также оставался меньшим контрольного значения на 35,8 % и был выше показателей в других группах — в 3,14 и 1,88 раза соответственно ($P<0,05$) (см. табл. 2).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что лапароскопическое лечение в сочетании с введением ПТФ эффективно корригирует нарушенный в связи с развитием ХП баланс в тиол-дисульфидной системе. Причем

положительные эффекты подобного лечения реализуются в основном за счет небелковых компонентов данной системы. Интересным представляется факт более выраженной положительной динамики белковых SH-групп в условиях миниинвазивного лечения пациентов с ХП в сравнении с традиционными «открытыми» операциями. По-видимому, данные отличия связаны с различной степенью травматизации и потери крови, так как в случае исследования сыворотки подобных отличий не наблюдалось.

Поскольку составляющими компонентами тиол-дисульфидной системы являются низкомолекулярные диализируемые соединения — глутатион и эрготионеин, основная масса которого сосредоточена в эритроцитах, нарастание суммарного содержания небелковых тиол-дисульфидных фракций в цельной крови может быть обусловлено освобождением низкомолекулярных соединений из их связи с белками [4]. Вместе с тем, повышение суммарного содержания небелковых SH- и SS-групп, возможно, связано с усилением их синтеза. Об этом могут свидетельствовать результаты исследований сыворотки крови, которые можно объяснить окислительной модификацией тиоловых групп. По-видимому, эффекты ПТФ в отношении тиол-дисульфидной системы могут развиваться как за счет индукции внутриклеточных восстановительных процессов, так и за счет опосредованных механизмов, связанных с предупреждением фор-

Таблица 2

Содержание сульфгидрильных (SH-) и дисульфидных (SS-) групп в сыворотке крови больных хроническим панкреатитом с различными видами комплексного лечения, $M \pm m$, мкмоль/л

Исследуемые показатели	Группы обследованных			
	Контроль, n=35	Традиционное лечение, n=25	Лапароскопическое лечение, n=20	Лапароскопическое лечение + ПТФ, n=22
SH-группы	548,7±12,9	237,6±13,5*	326,3±15,8*#	417,9±25,7*#@
SS-группы	155,9±9,5	327,9±22,3*	271,4±14,4*#	184,5±26,3#@

мирования инфекционных осложнений.

Выводы

1. У пациентов с обострением ХП, имеющих показания к хирургическому лечению, отмечается повышение уровня дисульфидных соединений и снижение уровня тиоловых групп крови. Указанные изменения также отмечаются в сыворотке крови и в большей степени выражены в небелковой фракции.

2. Миниинвазивное лапароскопическое лечение ложных кист ПЖ сопровождается нор-

мализацией показателей со стороны тиол-дисульфидной системы крови на седьмые сутки с момента операции. Данные эффекты превышают таковые, отмеченные в условиях традиционного лапаротомического лечения осложнений ХП.

3. Проведение лапароскопического лечения осложнений ХП на фоне введений пентоксифиллина оптимизирует динамику восстановления тиол-дисульфидной системы крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Воскресенский О. Н.* Свободно-радикальное окисление, антиоксидан-

ты и атеросклероз // Кардиология. — 1981. — № 6. — С. 118-123.

2. *Запорожченко Б. С.* Патогенетическое обоснование комплексного лечения панкреатита. — Одесса, 1998. — 38 с.

3. *Мандриевская Н. М.* Состояние тиол-дисульфидной и аскорбатной систем в раннем периоде реабилитации при гнойно-септических воспалениях // Мед. реабил., курортол., физиотерапия. — 1997. — № 3. — С. 57-60.

4. *Меерсон Ф. З.* Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. — М.: Медицина, 1984. — 272 с.

5. *Соколовский В. В.* Тиол-дисульфидное соотношение крови как показатель состояния неспецифической резистентности организма: Учеб. пособие. — СПб., 1996. — 33 с.

УДК 617.001.41-021.4

А. А. Горбунов

СОСТОЯНИЕ ТИОЛ-ДИСУЛЬФИДНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ В УСЛОВИЯХ КОМПЛЕКСНОГО МИНИИНВАЗИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Лапароскопическое лечение по поводу обострений хронического панкреатита (42 больных) в меньшей степени нарушает функциональное состояние тиол-дисульфидной системы крови по сравнению с традиционным лечением данной категории пациентов (25 больных). При этом отмечается сохранение относительно более высокого уровня тиоловых групп при менее значительном возрастании дисульфидных групп как в небелковой, так и в белковой фракциях крови, а также в сыворотке крови. Включение в комплексную терапию пентоксифиллина (0,1–0,2 г в/в ежедневно, всего 7 инъекций) значительно улучшало показатели функционального состояния тиол-дисульфидной системы в послеоперационном периоде (22 больных).

Ключевые слова: хронический панкреатит, тиол-дисульфидная система, пентоксифиллин, лапароскопическое миниинвазивное лечение.

UDC 617.001.41-021.4

A. A. Gorbunov

THIOL-DISULPHIDE SYSTEM STATE IN PATIENTS SUFFERING FROM CHRONIC PANCREATITIS UNDER CONDITION OF COMPLEX LAPAROSCOPIC MINI-INVASIVE TREATMENT

Laparoscopic treatment of chronic pancreatitis complications (42 patients) causes less pronounced deteriorations in the functional state of thiol-disulphide system of the blood in comparison with traditional treatment (25 patients). A relatively higher level of thiol groups along with less significant increasing of disulphide groups was kept both in non-protein and protein fractions of blood and in blood serum. The usage of pentoxiphyllinum in the complex therapy (0.1–0.2 g, i. v. daily during 7 days) significantly improved indices of functional state of the thiol-disulphide system in postoperative period (22 patients).

Key words: chronic pancreatitis, thiol-disulphide system, pentoxiphyllinum, laparoscopic miniinvasive treatment.

УДК 616.024-009.27.612.37

Е. В. Коболев, канд. мед. наук

НЕЙРОТРОПНАЯ АКТИВНОСТЬ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ

Одесский государственный медицинский университет

Сегодня действие лазерного излучения широко применяется в медицинской практике, в том числе хорошо известно противоболевое действие данного фактора [1; 3; 16; 28; 56],

что объясняется за счет влияния излучения на местную продукцию медиаторов воспаления [7; 11; 13; 38; 48; 54; 61]. Учитывая тот факт, что медиаторы воспаления, иные факторы, опре-

деляющие иммунологическую реактивность, все в большей степени рассматриваются в качестве нейротропных агентов [4], целесообразным становится рассмотрение вопросов о

влиянии лазерного излучения на деятельность нервной ткани, что составило основную цель настоящего обзора.

Механизмы действия низкоинтенсивного лазерного излучения (НЛИ) на биологические объекты

Получившее в последнее десятилетие широкое применение в клинической практике НЛИ используется в медицине в связи с лечением многочисленных воспалительных заболеваний [10; 16; 22; 56], а также в качестве фотодинамической терапии в онкологической практике [21; 27; 31; 49]. Во многих случаях, однако, отмечается зависимость выраженности и даже знака эффекта от дозы облучения и функционального состояния биологического объекта. Позитивное, стимулирующее действие проявляется, как правило, в узком интервале доз облучения, а затем исчезает или даже сменяется угнетающим действием [1; 28]. С этих позиций существенно важна идентификация природы эндогенного хромофора лазерного излучения, что представляло бы собой метод выбора доз облучения.

Взаимодействие лазерной энергии с хромофором основывается на первом законе фотохимии: действующим является только тот квант, который поглощается. Это означает, что для запуска всех последующих биохимических и физиологических ответов организма при лазерной терапии (ЛТ) необходим хромофор, способный поглощать строго определённые кванты лазерной энергии, т. е. обладающий совпадением спектра поглощения с длиной волны излучения лазерного источника.

На примере действия гелий-неонового лазера (ГНЛ), длина волны излучения которого составляет 632,8 нм, и которое наиболее широко применяется сегодня в медицинской практике, высказывается предположение, что хромофорами в красной области спектра могут быть:

— порфирины и его производные [2; 35; 41];

— молекулы ферментов-антиоксидантов: супероксиддисмутаза (СОД), каталаза, церулоплазмин [7; 11];

— компоненты дыхательной цепи митохондрий: флавопротеины и цитохромы [35; 36];

— молекулярный кислород [9].

Что касается гипотез о фотобиологическом действии НЛИ, то в литературе рассматривается несколько предположений о механизме действия лазерного излучения:

1) реактивация металлосо-держущих ферментов-антиоксидантов [3; 7; 8; 11];

2) гипотеза о взаимодействии НЛИ с компонентами цепи транспорта электронов в митохондриях [34];

3) неспецифическое влияние на биополимеры [17];

4) фотовозбужденное образование синглетного кислорода [9];

5) неспецифическое влияние на структуру воды [9].

Суть гипотезы, предложенной Т. Й. Кару, о взаимодействии лазерного излучения с компонентами цепей переноса электронов [34; 42] сводится к тому, что акцепторами НЛИ в организме человека могут быть цитохромы *a* и *a₃*, цитохромоксидаза. Механизм действия лазерного излучения в рамках этой гипотезы подразумевает такую последовательность событий:

1. При гипоксии в условиях недостатка кислорода происходит восстановление ферментов-переносчиков в дыхательной цепи и падение трансмембранного потенциала митохондрий.

2. Лазерное облучение (ЛО) приводит к реактивации этих ферментов (например, цитохромоксидазы), что восстанавливает поток электронов в дыхательной цепи и формирует трансмембранный потенциал митохондрий, который затем возрастает, увеличивается продукция АТФ в клетках, активи-

руется транспорт Ca^{2+} . Увеличение продукции АТФ и концентрации ионов Ca^{2+} в клетке приводит к стимуляции внутриклеточных процессов [34; 41; 42]. В данной концепции важна возможность объяснения эффектов стимуляции функций различных клеток, которые, прежде всего, связаны с повышением пролиферативной активности.

Работами Г. И. Клебанова и соавторов [12–14] обоснована теория мембранного механизма стимулирующего действия НЛИ. Ее основные положения можно представить следующим образом:

1. Хромофорами лазерного излучения в красной области спектра являются эндогенные порфирины, которые поглощают красный свет и оказывают фотосенсибилизирующее действие. Учитывая то, что повышение уровня порфиринов характерно для многих заболеваний, понятна эффективность применения НЛИ при значительном спектре патологических процессов. Следует отметить, что порфирины содержатся в липопротеинах крови, а также в лейкоцитах.

2. Порфирины, поглощая световую энергию НЛИ, индуцируют свободнорадикальные реакции, приводящие к инициации ПОЛ в мембранах лейкоцитов и в липопротеинах с образованием первичных и вторичных продуктов ПОЛ, которые при накоплении в мембранах способствуют увеличению их ионной проницаемости, в том числе и для ионов Ca^{2+} .

3. Увеличение содержания ионов Ca^{2+} в цитозоле лейкоцитов запускает Ca^{2+} -зависимые процессы, что выражается в повышении уровня функциональной активности клетки к повышенной продукции различных биологически активных соединений (оксид азота, супероксид-анион-радикал кислорода, гипохлорит-анион и др.). Указанные соединения ответственны за развитие бактерицидного эффекта, оксид азота обеспечивает вазодилатацию и

улучшает микроциркуляцию, т. е. хорошо известные для действия лазерного излучения эффекты [10; 16; 56].

Полученные результаты [19] позволяют заключить, что лазерное облучение может изменять функциональный потенциал лейкоцитов крови благодаря участию как фотосенсибилизаторов, локализованных в мембранах лейкоцитов, так и хромофоров, локализованных в непосредственной близости от клеток: в составе липопротеидов и белков плазмы или растворённых в воде. Однако возможен и другой путь перекисной модификации клеточных мембран лейкоцитов при действии лазерного облучения в присутствии плазмы крови. Он заключается в инициации фотоперекисного окисления липидов липопротеидов с образованием в них определённого количества гидроперекисей, которые при контакте с клетками могут вызывать увеличение функционального потенциала лейкоцитов [37].

В ряде работ показано, что в результате лазерного облучения в красном и ближнем инфракрасном диапазонах спектра макрофагов [26; 40], лимфоцитов [35; 36], фибробластов [42], сперматозоидов [41], клеток глии [32], митохондрий и везикул, сформированных из плазматических мембран сперматозоидов [41], происходило дозозависимое увеличение концентрации ионов кальция во внутреннем объёме везикулярных структур. Согласно [34; 41], основная причина аккумуляции Ca^{2+} — активация ферментов дыхательной цепи митохондрий, последующее за этим увеличение трансмембранного потенциала и потенциал-зависимое накопление ионов кальция в митохондриях клеток. При этом для объяснения лазериндуцированной аккумуляции ионов кальция везикулами, сформированными из плазматических мембран сперматозоидов, не содержащих митохондрий,

привлекается умозрительная гипотеза о возможности поглощения квантов лазерного излучения молекулами Ca^{2+} -АТФазы [41].

В исследованиях [30] в качестве объекта исследования использовались нейтрофилы крови, потребление кислорода которыми обусловлено не дыханием митохондрий, а активацией NADPH-азы. Следует указать, что созревшие гранулоциты содержат лишь несколько митохондрий на клетку и что потребляемый ими кислород необходим для осуществления эффекторных функций. Остальные функции полиморфноядерных лейкоцитов могут проявляться и в отсутствие кислорода, за счёт энергии анаэробного гликолиза [30]. Авторы полагают, что изменение концентрации ионов кальция в цитоплазме полиморфноядерных лейкоцитов обеспечивается вкладом митохондрий в минимальной степени. Согласно представлениям [41], взаимодействие эндогенных и/или экзогенных фотосенсибилизаторов с квантами световой энергии приводит к инициации ПОЛ мембран лейкоцитов с предпочтительным образованием в липидной фазе гидроперекисей ненасыщенных жирных кислот фосфолипидов. При этом инициация ПОЛ-клеточных мембран приводит к увеличению пассивного транспорта ионов кальция из внешней среды, где его концентрация на 3–4 порядка больше концентрации в цитозоле клеток. Увеличение внутриклеточной концентрации ионов кальция активирует Ca^{2+} -зависимые реакции, приводящие к активации мембраносвязанной NADPH-оксидазы и экспрессии поверхностных рецепторов. Всё это вместе взятое приводит к увеличению функционального потенциала фагоцитов, который проявляется при последующей стимуляции фагоцитов большей продукцией активных форм кислорода, гипохлорита и других прооксидантов, обуславливаю-

щей рост бактерицидности и цитотоксичности фагоцитов.

Представляет интерес то, что в реализации эффектов НЛИ важны белок-синтезирующие процессы. Так, в частности, для того чтобы запустить синтез белков, и в том числе NO-синтазы, обеспечивающей продукцию оксида азота, в лейкоцитах должно образоваться некоторое количество цитозольного дипептида, так называемого NF-kB (ядерный фактор, белок группы k, впервые найденный в В-лимфоцитах) [20]. В исходных клетках этот фактор присутствует в неактивном состоянии в виде тримера, состоящего из двух пептидов самого фактора и третьего пептида, который является его ингибитором. При действии любого индуктора синтеза белка в лейкоцитах, в клетке образуется небольшое количество активных форм кислорода, в частности H_2O_2 , которое индуцирует, с помощью внутриклеточных протеаз, диссоциацию исходного тримера в димер с выходом из комплекса ингибитора (IkB) и переводом NF-kB в активное состояние. При этом NF-kB диффундирует из цитозоля в ядро, активирует ген, запускает транскрипцию с образованием соответствующих m-RНК, которые затем выходят в цитоплазму, и на рибосомах запускается синтез соответствующих белков: iNOS, СОД, каталазы, цитокинов и др. Иными словами, первичной стадией запуска синтеза белков в лейкоцитах становится внутриклеточное образование небольшого (микромольного) количества активных форм кислорода [53].

Вместе с тем, следует указать, что продукция лейкоцитами NO идёт на фоне образования супероксид-анион-радикала; O_2^- и NO способны к взаимодействию друг с другом в реакции с константой скорости, в несколько раз превышающей константу скорости реакции дисмутации супероксид-анион-радикалов в присутствии

СОД. В процессе этой реакции образуется пероксинитрит ONOO^- , обладающий способностью к инициации свободно-радикальных реакций, вазоконстрикции, агрегации и адгезии лейкоцитов, т. е. к ухудшению микроциркуляции крови. Образование пероксинитрита находится под контролем продукции лейкоцитами супероксиданион-радикала кислорода. Поэтому активация СОД, наблюдаемая в острой фазе воспалительных заболеваний и при лазерном облучении [34], за счёт элиминации O_2^- может способствовать увеличению выхода NO и превалированию вазодилатации над вазоконстрикцией микрососудов.

Таким образом, лазер-индуцированный фотосенсибилизированный прайминг лейкоцитов, за счёт индукции синтеза белков, включая iNOS и цитокины, вызывает вазодилатацию ранее стазированных и формирование новых микрососудов, способствует ускорению стадии реперфузии, восстановлению кровотока и нормализации снабжения ишемизированного органа кислородом.

Таким образом, в механизмах действия лазерного излучения важные компоненты — модификация процессов ПОЛ, изменение продукции оксида азота. Оба эти процесса небезразличны для обеспечения электрогенеза в нейронах и контроля возбудимости мозга. Поэтому целесообразно изучение особенностей развития эпиплептогенных эффектов киндлинга в условиях воздействия на головной мозг НЛИ.

Влияние НЛИ на функциональную активность нервной системы

Представляет интерес тот факт, что лазерное излучение, в особенности инфракрасного диапазона, способно проникать глубоко в ткани, в том числе в ткань мозга [24; 39; 43; 61], индуцируя при этом ангиогенез [43], модифицируя продукцию

фактора роста (трансформирующего фактора роста- β) и зависимых от него процессов [39], а также вызывая увеличение синтеза протеинов [54].

Рассматривая эффекты, индуцируемые НЛИ в отношении функциональной активности головного мозга, а также периферических отделов нервной системы, следует прежде всего указать на обезболивающее действие лазерного излучения. Так, согласно данным [44; 59], способность лазерного облучения снимать болевые ощущения при длине волны в 632,8 и 820 нм обнаруживает тесную связь с активированием серотонинергических механизмов мозга. В этой связи представляют интерес данные [34], которые показывают, что мелатонин в фармакологической концентрации может подавлять клеточную адгезию, индуцированную облучением клеток инфракрасным лазерным облучением (820 нм). Авторы полагают, что мелатонин способен модулировать эффекты ближнего инфракрасного облучения (от 760 до 840 нм), а также может обеспечивать модуляцию и в диапазоне до 600 нм.

Весьма вероятно, что мелатонин модулирует действие света на уровне митохондрий, т. е. на этапе первых элементарных механизмов действия (рецепции и абсорбции) фотонов [34]. Взаимодействие может происходить в непосредственной близости от хроматофора Cu_A , который в окисленном состоянии обеспечивает 85 % абсорбции с максимумом на пике в 820–830 нм [34]. Поскольку данный пик элиминируется в условиях применения мелатонина, можно предположить, что активность данного хроматофора значительно снижается в условиях применения мелатонина. Известно, что пик в 820–830 нм устраняется под влиянием редукции цитохром С оксидазы, и можно полагать, что мелатонин прямо взаимодействует с данным ферментом, благодаря способности проникать внутрь клеточных органелл [23].

Роль опиатных механизмов мозга в развитии эффекта анальгезии, отмечаемого под влиянием лазерного воздействия, была исследована в работе [29]. Авторы в качестве модели болевого синдрома использовали асептическое воспаление, вызываемое введением каррагинина крысам линии Вистар в ткани конечности. Вовлечение опиат-зависимых механизмов при этом исследовали путем сочетанного применения каррагинина и налоксона, а также исследовали эффект простагландина E_2 (PGE_2) индуцированной гиперсенсибилизации ноцицепторов. Авторы обнаружили, что низкоинтенсивное гелий-неоновое лазерное облучение (632,8 нм) увеличивает величину порога болевой реакции на 68–95 % в зависимости от применяемых препаратов. Также было определено противоотечное действие НЛИ, которое сопровождалось снижением объема отека на 54 %. Таким образом, лазерное облучение снижало сенсибилизацию, индуцируемую в очаге воспаления блокированием опиатных рецепторов, а также применением провоспалительных простагландинов.

Исследование влияния низкоэнергетического лазерного излучения на метаболизм фосфолипидов в ткани мозга крыс с аллоксан-индуцированным (15 мг/100 г в/бр) диабетом было проведено в [62]. Авторы отметили, что в связи с моделированием заболевания в мозге происходит выраженная активация фосфолипазы A_2 , что проявлялось в интенсификации процессов деацилирования фосфолипид-глицеридов, в основном фосфатидилхолинов. Эти процессы проявлялись в существенном увеличении уровня лизофосфатидилхолина и высвобождении значительных количеств неэстерифицированных жирных кислот, которые быстро вовлекались в процессы перекисного окисления и трансформировались в токсические продукты перекисаации. Сход-

ные нарушения метаболизма имели место и в других органах и тканях животных. Авторы отмечают, что воздействие на головной мозг излучением гелий-неонового лазера относительно низкой интенсивности (632,8 нм, в течение нескольких дней по 10 мин) приводило к выраженной нормализации указанных нарушений гликолипид-фосфолипидного метаболизма.

Сходная эффективность отмечена в исследованиях [25] при воздействиях НЛИ инфракрасного диапазона у крыс с аллоксан-индуцированным диабетом в отношении гликофинголипидов и сфингозидов в ткани мозга.

Также отмечено в работе [33], что облучение гелий-неоновым лазером головного мозга крыс с аллоксановым диабетом сопровождается нормализацией уровня фосфолипидов (фосфатидилхолина) в мембранах нейронов и лимфоцитов.

У крыс со стрептозотоцин-вызванным сахарным диабетом также, как и у интактных животных, воздействие гелий-неоновым лазерным излучением (632,8 нм) при мощности в 15 мВт, времени экспозиции 15 с, площади воздействия 0,025 см² и плотности лучевой энергии в 10 Дж/см² усиливает репаративные процессы и ускоряет заживление покровных тканей [50].

Таким образом, представленные результаты свидетельствуют, что НЛИ при его действии на головной мозг вызывает существенные изменения нейромедиаторной и метаболической активности нейронов, оказывает выраженное обезболивающее действие.

Нейрофизиологические исследования эффектов инфракрасного диодного лазера при различных плотностях энергии воздействия (от 1,7 до 4,0 Дж/см²) представлены в работе [47]. При этом авторы изучали воздействие лазерного облучения лучевого нерва на проведение нервного импульса. Было отмечено, что через 5 мин после воздействия латентный период от-

рицательного колебания импульса при плотности энергии в 2,4 Дж/см² составил (0,07±0,03) мс, что было достоверно выше, чем в контроле, где этот показатель составил (0,02±0,03) мс. При увеличении плотности энергии и соответствующего нагрева тканей различия становились более значимыми.

В работах [57; 58] изучено влияние НЛИ (2-минутная экспозиция при мощности 160 мВт и плотности энергии излучения 1,07 Дж/см²) на скорость антидромного проведения импульса по волокнам седалищного нерва здоровых волонтеров. Авторы с помощью регрессионного анализа показали снижение скорости проведения по нерву и сокращение латентного периода отрицательного отклонения потенциала в волокне. Обнаруженные особенности, согласно мнению авторов, могут объяснить обезболивающее действие НЛИ.

Существенно важные результаты, показывающие возможность выраженной модуляции активности мозга под влиянием НЛИ, представляют собой данные [38]. Авторы осуществляли воздействие на головной мозг кролика через оптоволоконную систему, которая обеспечивала площадь воздействия в 2 см в диаметре (длина волны (808±5) нм) [48]. Осуществлялся прямой контакт оптоволоконной системы с кожей головы — в этой ситуации глубина воздействия составляла от 2,5 до 3,0 см, а в зоне воздействия оказывалась большая часть ткани мозга в том случае, если эта зона была зади от брегмы и охватывала срединные структуры мозга. Хотя температура кожи возрастала на 3 °С, фокальная температура ткани мозга, прилегавшей к зоне облучения, возрастала на 0,8–1,8 °С к концу 10-минутной экспозиции излучения при мощности 25 мВт/см². При этом температура ткани нормализовалась на протяжении 60 мин с момента осуществления облучения. Авторы обнаружили, что

воздействие лазерным излучением и при меньшей мощности (7,5 мВт/см² на протяжении 2 мин) сопровождается эффектом улучшения поведенческих нарушений, индуцируемых у кроликов эмболизацией артерий головного мозга. Однако, подобное облучение эффективно, если начинается ранее 6 ч с момента развития инсульта. Положительный терапевтический эффект такого воздействия обнаруживается в период до 21 сут с момента воздействия, а выраженность эффекта соответствует той, что наблюдается при экспериментальном тромбозе, индуцируемом фармакологическими агентами, а также благодаря эффектам применения нейропротекторных препаратов. Авторы также отмечают, что лечебные эффекты развиваются в условиях неизменной температуры тела животных и при отсутствии колебаний уровня сахара крови.

По-видимому, одной из точек приложения действия лазерного излучения в нервной ткани служит синаптический аппарат. Так, в работе [45] было изучено влияние инфракрасного лазерного излучения (830 нм) галлий-алюминий-арсенидого лазера на высвобождение нейротрансмиттеров в нервно-мышечном соединении диафрагмы мышей. Авторы установили, что при мощности воздействия 12 Дж/см² отмечается выраженная редукция числа миниатюрных потенциалов конечной пластинки, а также снижение их амплитуды. В то же время такие показатели, как латентный период и выраженность спонтанного высвобождения квантов трансмиттера, также как и облегчение, вызванное спаренной стимуляцией, не изменялись. Не было отмечено и изменений в условиях применения воздействия мощностью 4 Дж/см².

Таким образом, авторы пришли к выводу, что при мощности в 12 Дж/см² лазерное облу-

чение затрагивает механизмы формирования миниатюрных потенциалов конечной пластинки. Следует заметить, что эти же авторы [46] отметили отсутствие эффектов применения лазерного излучения при длине волны 655 нм и мощности — от 1 до 12 Дж/см². Можно полагать, что развитие наблюдаемых эффектов специфично для определенной длины волны.

В исследовании [60] подчеркивается, что инфракрасное лазерное излучение представляет собой фактор, который может быть применен для атравматичного и не дающего артефактов при электрорегистрации ответов метод стимуляции нервной ткани. Оптическая стимуляция сопровождается развитием потенциалов действия точно так же, как и при электростимуляциях нервных проводников. Авторы определяли стимуляционные пороги и пороги формирования повреждения, используя лазерное инфракрасное излучение длиной волны от 2 до 10 мкм. Применяли различные типы лазерных установок — на свободных электронах, а также твердофазные рабочие смеси YAG-лазеры (2,12 мкм). Применялись мощности от 0,312 Дж/см² (3,0 мкм) до 1,22 Дж/см² (2,1 мкм). Травматичность оценивали по температурному режиму в участке действия луча лазера. Наибольшее соотношение травма / стимуляция (более 6) отмечалось при использовании тех длин волн инфракрасного лазерного излучения, которые имеют наибольшую абсорбционную активность в мягких тканях (т. е. от 2,1 до 4,0 мкм). Авторы пришли к выводу о несомненных преимуществах данного типа стимуляций структур возбудимых тканей в сравнении с инвазивными технологиями.

Следует также отметить, что применение НЛИ осуществляется с целью восстановления разрыва спинного мозга, т. е. для стимуляции репаративных процессов в нервной ткани [51; 52; 55]. Так, в работе [51] у 31 кры-

сы рассекали спинной мозг между T7/T8, а в место разрыва имплантировали культуру клеток спинного мозга эмбриона. При этом сами клетки вводили с основой из гиалуроновой кислоты, а саму зону введения закрывали биомембраной, изготовленной на основе фибрина. Все процедуры в группе контроля носили сходный характер, за исключением самого импланта. Лазерное облучение начинали немедленно после хирургического вмешательства, которое осуществляли ежедневно на протяжении двух недель, используя длину волны 780 нм, 200 мВ на протяжении 30 мин ежедневно. При последующем наблюдении в течение 3–6 мес было обнаружено, что у 14 из 15 крыс после лазерного облучения отмечались различной степени выраженности движения обеих задних конечностей, в то время как в контроле с имплантацией без лазерного облучения сходная активность имела место у 4 из 9 животных. В группе крыс с одним разрывом спинного мозга без лечения у одного животного регистрировались унилатеральные движения. Соматосенсорные вызванные потенциалы через 3 мес были получены у 10 из 15 крыс в первой группе, в то время как во второй — только у одной крысы унилатерально. Спроутинг регистрировался только у крыс первой группы. Таким образом, приведенные результаты свидетельствуют о стимулирующем регенерацию нервной ткани действии НЛИ.

В наших исследованиях [6] было установлено, что НЛИ потенцирует эффекты транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) на двигательную активность животных. Учитывая противозепилептические свойства ТМС [15], можно полагать, что данный фактор физической природы способен оказывать нормализующее действие на патологически усиленную возбудимость головного

мозга. В последующем данная гипотеза была подтверждена исследованиями [18], где показано, что воздействие НЛИ на очаговую форму эпилептической активности (ЭПА), индуцированную во фронтальных отделах коры головного мозга интактных крыс аппликацией раствора натриевой соли бензилпенициллина, характеризуется зависимым от продолжительности облучения противозепилептическим действием. При этом подавление очаговой ЭПА отмечается при некоторых «средних» значениях экспозиции НЛИ (10,0 мин). Уменьшение длительности экспозиции не сопровождается развитием противозепилептического действия, в то время как увеличение экспозиции НЛИ обеспечивает временное противозепилептическое действие. Автор также отметила, что под влиянием НЛИ (10,0 мин) предотвращается возникновение икталльных пенициллин-провоцированных разрядов у интактных крыс, провоцируемых в условиях свободного поведения системным введением раствора натриевой соли бензилпенициллина в дозе 300 000 МЕ/кг, в/бр. Под влиянием НЛИ также угнеталась очаговая ЭПА, индуцированная микроинъекцией каиновой кислоты в образования вентрального гиппокампа, что выражалось в угнетении амплитуды и частоты спайковых потенциалов, предотвращении генерализации ЭПА на другие структуры мозга, а также в сокращении общего времени регистрации ЭПА. На модели генерализованной каинат-провоцированной ЭПА, вызванной внутрижелудочковым введением каиновой кислоты, НЛИ увеличивал латентный период формирования судорожных реакций, а также сокращал продолжительность икталльных потенциалов.

Автором также сделано важное заключение в отношении активации дофаминергической системы мозга как возможно-

го механизма реализации эффектов НЛИ [5]. Кроме того, под влиянием НЛИ отмечалось возрастание уровня тиоловых групп, более выраженное в небелковой фракции крови, увеличение уровня восстановленной аскорбиновой кислоты. Под влиянием НЛИ усиливалась противосудорожная активность диазепама, отмечался потенцированный эффект снижения интенсивности процессов ПОЛ, усиленных в связи с формированием модели киндлингового синдрома.

Проведенные нами исследования НЛИ на модели резистентной к фармакологическому лечению формы эпилептического синдрома, которую воспроизводили в отдаленном периоде коразол-вызванного киндлинга у крыс, показали, что 10-минутная экспозиция сопровождается значительным снижением выраженности судорожных проявлений. Так, если в контроле у всех крыс (10 животных) тестирующее применение коразола (25,0 мг/кг в/бр) вызывало повторные клоникотонические судорожные реакции, в условиях лазерного облучения головного мозга аналогичное применение эпилептогена сопровождалось развитием сходных проявлений только у 2 из 10 животных ($P < 0,025$). Таким образом, полученные данные позволяют рассматривать действие НЛИ на головной мозг в качестве лечебного фактора, способного компенсировать резистентные к фармакологическому лечению проявления судорожного синдрома.

Таким образом, представленный анализ данных литературы показывает, что в спектре эффектов НЛИ, оказываемых на деятельность нервной системы, присутствуют изменения функции головного мозга, мембранотропные стабилизирующие влияния, изменение метаболической активности мозга, обмена оксида азота, высвобождения нейротрансмиттеров, а также их функциональных эф-

фектов и, наконец, изменения со стороны процессов биосинтеза макромолекулярных соединений и биоэлектrogenеза. Изменения указанных процессов составляют патогенетический базис развития эпилептического синдрома, в связи с чем значительный научно-теоретический интерес представляет изучение особенностей развития патологической возбудимости головного мозга в условиях действия на головной мозг НЛИ.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Стресс-модулирующие* эффекты лазеротерапии у больных ишемической болезнью сердца / О. Л. Барбараш, А. А. Марцияш, Т. В. Шейбак и др. // Тер. архив. — 1996. — № 12. — С. 50-53.
2. *Брилль Г. Е., Брилль А. Г.* Гуанилатциклаза и NO-синтаза — возможные первичные акцепторы энергии низкоинтенсивного лазерного излучения // *Лазерная медицина*. — 1997. — Т. 1, № 1. — С. 39-42.
3. *Владимиров Ю. А.* Три гипотезы о механизме действия лазерного облучения на клетки и организм человека // *Эфферентная медицина*. — М.: ИБМХ РАМН, 1994. — С. 51-67.
4. *Годлевский Л. С., Коболев Е. В.* Нейротропная активность факторов физической природы как основа лечебного действия // *Вестник мор. медицины*. — 2002. — № 2 (18). — С. 84-90.
5. *Годлевский Л. С., Нескоромна Н. В., Степаненко К. І.* Вплив лазерного випромінювання низької інтенсивності на цикл сну-пробудження у щурів за умов зниження функціонального стану катехоламінергічної системи // *Одес. мед. журнал*. — 2002. — № 1 (69). — С. 26-28.
6. *Годлевский Л. С., Коболев Е. В.* Вплив імпульсної магнітної стимуляції та інфрачервоного лазерного випромінювання низької інтенсивності на рухову активність щурів // *Одес. мед. журнал*. — 2003. — № 1. — С. 13-16.
7. *Красный свет* гелий-неонового лазера реактивирует супероксиддисмутазу / Е. А. Горбатенкова, Ю. А. Владимиров, Н. В. Парамонов, О. А. Азизова // *Бюлл. эксп. биол. медицины*. — 1989. — Т. 57, № 3. — С. 302-305.
8. *Физико-химические* механизмы биологического действия лазерного излучения / Н. Д. Девятков, С. М. Зубкова, И. Б. Лапун, Н. С. Макеева // *Успехи совр. биол.* — 1987. — Т. 103, № 1. — С. 31-43.

9. *Методы* изучения и механизм действия лазерного излучения на эритроциты с участием молекулярного кислорода / С. Д. Захаров, Б. В. Еремеев, С. Н. Перов, М. А. Панасенко // *Методы лазерной биофизики и их применение в биологии и медицине*: Под ред. О. К. Скобелкина. — Тарту, 1989. — С. 59-92.

10. *Илларионов В. Е.* Основы лазерной терапии. — М.: Респект, 1992. — 122 с.

11. *Фотореактивация* церулоплазмина как один из механизмов действия гелий-неонового лазера на кровь / М. С. Жуманкулов, Л. В. Шабуневич, Л. И. Басиладзе, Л. А. Александрова // *Лазеры и медицина*. — М., 1989. — С. 73-74.

12. *Клебанов Г. И., Владимиров Ю. А.* Клеточные механизмы прайминга и активации фагоцитов // *Успехи совр. биол.* — 1999. — Т. 119, № 5. — С. 462-475.

13. *Влияние* эндогенных фотосенситизаторов на лазер-индуцированный прайминг лейкоцитов крови / Г. И. Клебанов, И. В. Стрешкевич, Т. В. Чичук и др. // *Биол. мембраны*. — 1998. — Т. 15, № 3. — С. 273-285.

14. *Влияние* низкоинтенсивного лазерного излучения на функциональный потенциал лейкоцитов / Г. И. Клебанов, Ю. О. Теселкин, И. В. Бабенкова и др. // *Бюлл. эксп. биол. мед.* — 1997. — Т. 123, № 4. — С. 395-398.

15. *Коболев Е. В.* Дофаминергическая и опиатергическая система мозга в реализации эффектов импульсного магнитного поля на эпилептогенное возбуждение мозга // *Буков. мед. вестник* — 2003. — № 1-2. — С. 73-77.

16. *Козлов В. И., Буйлин В. Н.* Лазеротерапия. — М.: Медицина, 1993. — 149 с.

17. *Лисиенко В. М., Минц Г. И., Скопионов С. А.* Альтерация биологических жидкостей при лазеротерапии у хирургических больных // *Тез. докл. Межд. симп. «Применение лазеров в хирургии и медицине»*: Под ред. О. К. Скобелкина, МЗ СССР. — М., 1989. — С. 529-530.

18. *Нескоромная Н. В.* Эффекты низкоинтенсивного лазерного излучения инфракрасного диапазона на ЭЭГ у киндлинговых животных // *Вісн. психіатрії та психофармакотерапії*. — 2006. — № 1. — С. 134-136.

19. *Осипов А. Н., Азизова О. А., Владимиров Ю. А.* Активные формы кислорода и их роль в организме // *Успехи биол. химии*. — 1990. — Т. 31. — С. 180-208.

20. *Снайдер С. Х., Бредт Д. С.* Биологическая роль оксида азота // *В мире науки*. — 1992. — № 7. — С. 16-26.

21. *Фотодинамическая терапия злокачественных опухолей основных локализаций с препаратами фотосенсибилизаторов и фотосенс (результаты трехлетних наблюдений) / В. В. Соколов, Е. Ф. Странадко, Н. Н. Жаркова и др. // Вопр. онкологии. — 1995. — Т. 41, № 1. — С. 134-138.*
22. *Утц С. Р., Волнухин В. А. Низкоинтенсивная лазеротерапия в дерматологии. — Саратов: Изд-во Саратовского ун-та, 1998. — 92 с.*
23. *Acuna-Castroviejo D., Martin M., Macias M. Melatonin, mitochondria, and cellular bioenergetics // J. Pineal Res. — 2001. — Vol. 30. — P. 65-74.*
24. *Ad N., Oron U. Impact of low level laser irradiation on infarct size in the rat following myocardial infarction // Int. J. Cardiol. — 2001. — Vol. 80. — P. 109-116.*
25. *Quantitative variations of glycosphingolipids and sphingosins at insulin deficiency and He-Ne laser irradiation in brain: International Society for Neurochemistry / M. A. Aganyants, K. G. Karageuzyan, L. M. Hovsepyan, H. Martirosian // Journal of Neurochemistry. — 2003. — Vol. 85 (Suppl. 1). — P. 69.*
26. *Ben-Hur E., Dubbelman T. M. A. R. Cytoplasmic Free Calcium Changes as a Trigger Mechanism in the Response of Cells to Photosensitization // Photochem. Photobiol. — 1993. — Vol. 58, N 6. — P. 890-894.*
27. *Dougherty T. J. Use of hematoporphyrin in photodynamic therapy // Photochem Photobiol. — 1993. — Vol. 58. — P. 895-900.*
28. *Ernst E., Fialka V. Low-dose laser therapy: critical analysis of clinical effects // Schweiz-Med-Wochenschr. — 1993. — Vol. 123. — P. 949-954.*
29. *Analgesic Effect of He-Ne (632.8 nm) Low-Level Laser Therapy on Acute Inflammatory Pain / D. M. Ferreira, R. A. Zangaro, A. B. Villaverde et al. // Photomedicine and Laser Surgery. — 2005. — Vol. 23, N 2. — P. 177-181.*
30. *Girotti A. W. Photodynamic lipid peroxidation in biological systems // Photochem. Photobiol. — 1990. — Vol. 51, N 4. — P. 497-509.*
31. *Hillesberg R. van, Kost W. J., Wilson J. H. P. Current Status of Photodynamic Therapy in Oncology // Drugs. — 1994. — Vol. 48, N 4. — P. 510-524.*
32. *Ca²⁺influx induced by Photodynamic Action in Human cerebral Glioma (U-87MG0 cells: Possible Involvement of Calcium Channels / P. G. Joshi, K. Joshi, S. Kushra, N. B. Yoshi // Photochem. Photobiol. — 1994. — Vol. 60, N 3. — P. 244-248.*
33. *Alloxan diabetes and phospholipid metabolism disorders in rat brain lymphocyte membranes. Effect of laser irradiation / L. V. Karabashyan, K. G. Karageuzyan, D. H. Dumanyan et al. // Journal of Neurochemistry. — 2003. — Vol. 85 (Suppl. 1). — P. 69.*
34. *Karu T. I., Pyatibrat L. V., Ryabykh T. P. Melatonin modulates the action of near infrared radiation on cell adhesion // J. Pineal Res. — 2003. — Vol. 34. — P. 167-172.*
35. *Karu T. Primary and secondary mechanisms of action of visible and near infra red radiation on cells // J. Photochem. Photobiol. — 1999. — Vol. 49, N 1. — P. 1-17.*
36. *Karu T., Smolyaninova N., Zelenin A. Long-term and Short-term Responses of human Lymphocytes to He-Ne Laser Irradiation // Laser in Life Sci. — 1991. — Vol. 4, N 3. — P. 167-178.*
37. *Priming of phagocytes by cytokines and water-soluble products of lipid peroxidation / L.V. Kovalchuk, G. I. Klebanov, S. R. Ribarov et al. // Biomed. Sci. — 1991. — Vol. 2, N 3. — P. 11-21.*
38. *Lapchak P. A., Wei J., Zivin J. A. Transcranial infrared laser therapy improves clinical rating scores after embolic strokes in rabbits // Stroke. — 2004. — Vol. 35. — P. 1985-1993.*
39. *Treatment of experimentally induced transient cerebral ischemia with low energy laser inhibits nitric oxide synthase activity and up-regulates the expression of transforming growth factor-beta 1 / M. C. Leung, S. C. Lo, F. K. Siu, K. F. So // Lasers Surg Med. — 2002. — Vol. 31. — P. 283-288.*
40. *Effect of low level laser irradiation on cytosolic Ca²⁺ in human neutrophils in vitro / H. Loevshall, O. Scharff, B. Foder, D. Arenholt-Bindslev // Lasers in Life Sci. — 1998. — Vol. 8, N 1. — P. 127-136.*
41. *Change in calcium transport in mammalian sperm mitochondria and plasma membranes caused by 780 nm irradiation / R. Lubart, H. Friedman, M. Sinuakov et al. // Lasers Surg. Med. — 1997. — Vol. 21, N 5. — P. 493-499.*
42. *Low energy doses of visible (633 nm) and near infrared (780 nm) Lasers Change intracellular Ca²⁺ concentration in fibroblasts / R. Lubart, H. Friedman, N. Grossmann et al. // SPIE. — 2002. — N 9. — P. 12-17.*
43. *Promotion of angiogenesis by low energy laser irradiation / N. Mirsky, Y. Krispel, Y. Shoshany et al. // Antioxid. Redox Signal. — 2002. — Vol. 4. — P. 785-790.*
44. *Mizakami T., Aoki K., Iwabuchi S. Low reactive level laser therapy — a clinical study: relationship between pain attenuation and the serotonergic mechanism // Laser Ther. — 1993. — Vol. 5. — P. 165-168.*
45. *Neurotransmitter release changes induced by low power 830 nm diode laser irradiation on the neuromuscular junctions of the mouse / R. A. Nicolau, M. S. Martinez, J. Rigau, J. Tomas // Lasers in Surgery and Medicine. — 2004. — Vol. 35. — P. 236-240.*
46. *Effect of low power 655 nm diode laser irradiation on the neuromuscular junctions of the mouse diaphragm / R. A. Nicolau, M. S. Martinez, J. Rigau, J. Tomas // Laser Surg. Med. — 2004. — Vol. 34, N 3. — P. 277-284.*
47. *Noble J. G., Lowe A. S., Baxter G. D. Monochromatic Infrared Irradiation (890 nm): Effect of a Multisource Array upon Conduction in the Human Median Nerve // Journal of Clinical Laser Medicine & Surgery. — 2001. — Vol. 19, N 6. — P. 291-295.*
48. *Attenuation of infarct size in rats and dogs after myocardial infarction by low-energy laser irradiation / U. Oron, T. Yaakobi, A. Oron et al. // Lasers Surg. Med. — 2001. — Vol. 28. — P. 204-211.*
49. *Pass H. I. Photodynamic therapy in oncology. Mechanism and clinical use // J. Natl. Cancer Inst. — 1993. — Vol. 85, N 6. — P. 443-456.*
50. *Comparison between Wound Healing in Induced Diabetic and Non-diabetic Rats after Low-Level Laser Therapy / S. B. Rabelo, A. B. Villaverde, R. A. Nicolau et al. // Photomedicine and Laser Surgery. — 2006. — Vol. 24, N 4. — P. 474-479*
51. *Transplantation of embryonal spinal cord nerve cells cultured on biodegradable microcarriers followed by low power laser irradiation for the treatment of traumatic paraplegia in rats / S. Rochkind, A. Shahar, M. Amon, Z. Nevo // Neurol. Res. — 2002. — Vol. 24, N 4. — P. 355-360.*
52. *Rochkind S., Shahar A., Nevo Z. An Innovative approach to induce regeneration and the repair of spinal cord injury // Laser Therapy. — 1997. — Vol. 9, N 4. — P. 151-157.*
53. *Schulze-Osthoff K., Los M., Baeuerle P. Redox Signalling by Transcription Factors NF- κ B and AP-1 in Lymphocytes // Biochem. Pharmacol. — 1995. — Vol. 50, N 5. — P. 735-741.*
54. *Low-energy laser irradiation enhances de novo protein synthesis via its effects on translation-regulatory proteins in skeletal muscle myoblasts / G. Shefer, I. Barash, U. Oron, O. Hallevy // Biochim. Biophys. Acta. — 2003. — Vol. 1593. — P. 131-139.*

55. *Growth-associated protein-43 is elevated in the injured rat sciatic nerve after low power laser irradiation* / D. H. Shin, E. Lee, J. K. Hyun et al. // *Neurosci Lett.* — 2003. — Vol. 344, N 2. — P. 71-74.

56. *Tuner J., Hode L. Laser therapy in dentistry and medicine.* — Stockholm, Sweden: Prima Books, 1996. — 236 p.

57. *Pain reduction by infrared light-emitting diode irradiation: a pilot study on experimentally induced delayed-onset muscle soreness in humans* / E. Vinck, B. Cagnie, P. Coorevits et al. // *Lasers*

in Medical Science. — 2006. — Vol. 21, N 1. — P. 11-27.

58. *Evidence of changes in sural nerve conduction mediated by light emitting diode irradiation* / E. Vinck, P. Coorevits, B. Cagnie et al. // *Lasers in Medical Science.* — 2005. — Vol. 20, N 1. — P. 35-40.

59. *Walkrer J. Relief from chronic pain by low power laser radiation* // *Neurosci Lett.* — 1983. — Vol. 43. — P. 339-344.

60. *Application of infrared light for in vivo neural stimulation* / J. Wells, C. Kao,

E. D. Jansen et al. // *Journal of Biomedical Optics.* — 2005. — Vol. 10. — P. 127-143.

61. *Long-term effect of low energy laser irradiation on infarction and reperfusion injury in the rat heart* / T. Yakobi, Y. Shoshany, S. Levkovitz et al. // *J. Appl. Physiol.* — 2001. — Vol. 90. — P. 2411-2419.

62. *Effect of super small doses of low energetic He-Ne irradiation on phospholipids in brain at alloxan diabetes* / R. Yedoyan, K. G. Karageuzyan, L. M. Hovsepian et al. // *J. of Neurochemistry.* — 2003. — Vol. 85 (Suppl. 1). — P. 70.

УДК 616.024-009.27.612.37

Е. В. Коболев

НЕЙРОТРОПНАЯ АКТИВНОСТЬ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ

На основании данных литературы показано, что низкоинтенсивное лазерное излучение (НЛИ) способно изменять свойства возбудимости нейрональной мембраны, модулировать порог генерирования потенциала действия. Показано, что под влиянием НЛИ отмечается компенсация метаболических и нейрофизиологических изменений со стороны головного мозга, нарушенных в результате развития эпилептического синдрома. Сделан вывод о перспективности применения НЛИ в качестве лечебного фактора при резистентных к лечению формах эпилепсии.

Ключевые слова: резистентная форма эпилепсии, киндлинг, эпилептический синдром, лазерное излучение низкой интенсивности.

UDC 616.024-009.27.612.37

Ye. V. Kobolyev

NEUROTROPIC ACTIVITY OF LAZER IRRADIATION OF LOW INTENSITY

Being based on literature data, it was shown that lazer radiation of low intensity (LRLI) could change excitatory properties of neuronal membranes as well as could modulate the threshold of action potential generation. It was shown that LRLI caused the compensation of metabolic and neurophysiological deteriorations induced in brain in the course of epileptic syndrome development. The conclusion was made that LRLI might be used as a factor of treatment of resistant forms of epileptic syndrome.

Key words: resistant form of epilepsy, kindling, epileptic syndrome, lazer radiation of low intensity.

УДК 617.7-002.5-036.22-092(048.8)

Н. В. Коновалова, канд. мед. наук,

Т. В. Дегтяренко, д-р мед. наук, проф.,

В. В. Савко, д-р мед. наук,

Н. І. Наріцина, канд. мед. наук

ДЕЯКІ АСПЕКТИ ПАТОГЕНЕЗУ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ОЧЕЙ

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

Протягом останніх 15 років показники захворюваності на туберкульоз в Україні збільшилися у 2,6 разу, а смертність — у 2,9 разу. В 2006 р. захворюваність серед дітей збільшилася на 5,4 %. Сьогодні Україна посідає друге місце в Європі (після Росії) за рівнем захворюваності та смертності від туберкульозу [5; 11].

Актуальність цієї проблеми визначається широкою розповсюдженістю туберкульозу, ура-

женням осіб молодого та середнього віку, які належать до продуктивної економічної групи. За останнє десятиріччя інвалідність внаслідок туберкульозу окая зросла на 33,3–37,9 %. У структурі захворюваності позалегневим туберкульозом питома вага туберкульозу окая становить близько 8 % [17; 18]. Більшість із людей, які захворіли, живуть у містах. На рівень розповсюдженості туберкульозу впливає послаблений комплекс

дій з його ранньої діагностики серед усього населення, а також соціально дезадаптованих груп підвищеного ризику [6; 9; 17; 22]. Значну роль відіграє міграція населення, відсутність постійного житла, низька матеріальна забезпеченість.

Серед туберкульозних уражень органа зору головне місце посідає туберкульоз судинного тракту та інших оболонок очного яблука. Туберкульоз залишається найбільш розповсю-

дженим інфекційним захворюванням у світі, він посідає перше місце як причина смерті серед усіх інфекційних і паразитарних захворювань [1; 3; 10; 23]. Тривалий, рецидивуючий перебіг цього захворювання забезпечує патологічний процес, розвиток якого перебігає за типом бактерійної алергії та набуває аутоімунних характеристик, супроводжується значним порушенням клітинного та гуморального імунітету [7; 8; 19; 24]. Воротами для проникнення мікобактерії туберкульозу є увеальний тракт. Туберкульозні ураження сітківки виникають як наслідок впливу запального процесу з судинної оболонки ока. Імунні комплекси проходять крізь ендотелій судин, фіксуються у тканинах ока та ушкоджують їх [4; 25].

Імунологічний конфлікт спричинює інфільтрацію увеального тракту, набряк, цитотоксичний ефект, васкулопатії, ексудацію, створення гранулом. У сенсibilізованих тканинах ока може здійснюватися активна репродукція збудника, зокрема при туберкульозних гематогенних увеїтах. Мікобактерії у цьому разі можуть виконувати роль пускового механізму, значну роль також відіграє у таких випадках механізм гіперчутливості уповільненого типу. Запалення розповсюджується як патоімунологічний процес у зв'язку з наявністю специфічних до антигену ока антитіл, які утворюються при руйнуючій дії бактерій на судинний тракт і сітківку. Такі вогнища запалення, сенсibilізації та інфекції при туберкульозі ока можуть довго зберігати антигенну і навіть мати інфекційну активність, незважаючи на використання специфічне лікування. Внаслідок специфічних запальних процесів у сітківці та зоровому нерві спостерігаються порушення ферментативних і обмінних речовин, судинні порушення, які призводять до дистрофічних процесів. Морфологічні зміни при туберкульозі можуть про-

являтися у вигляді некротичних вогнищ, продуктивних вогнищ і неспецифічних реакцій. Частото це є структурним еквівалентом утвореного імунітету. Туберкульозні ураження ока починаються з порушення адаптивних механізмів імунологічного гомеостазу; провідним фактором, який відповідає за гомеостаз, є генотип людини, нормальне функціонування Т- і В-імунітету, стан гіпофізарно-адреналової системи. Головна причина виникнення увеїтів полягає в порушенні механізмів захисту цих систем під впливом циркулюючих у крові антигенів і сенсibilізації організму. Провідна роль у патогенезі ендогенних увеїтів належить специфічним імунологічним реакціям в увеальному тракті, що виникають при порушенні захисних бар'єрів ока, а також міграції патологічних антигенів в око. Реакція антиген — антитіло — сенсibilізовані лімфоцити супроводжується каскадними порушеннями різноманітних ферментативних систем організму [4; 8; 26].

Крім того, встановлено, що мікобактерії туберкульозу, потрапляючи в організм хворого, можуть залишатися життєздатними протягом досить тривалого часу. За несприятливих умов у організмі можливе утворення нових вогнищ. Це зумовлює причину спалаху туберкульозу очей після перенесеного у минулому первинного комплексу в легенях або лімфовузлах. Навпаки, поєднання активних вогнищ в очі та інших органах виявляються рідко [20].

При туберкульозі та неспецифічних захворюваннях спостерігається порушення імунної системи хворих: зниження кількості Т-лімфоцитів, зміна співвідношення окремих субпопуляцій, пригнічення їх проліферативної здатності, дисфункція В-лімфоцитів (дисімунoglobulinемія, збільшення кількості імунних комплексів), погіршення стану фагоцитуючих клітин.

Також порушені регуляція апоптозу та цитокіновий баланс. При захворюванні на туберкульоз спостерігається порушення регуляції апоптозу основних імунокомпетентних клітин — лімфоцитів і нейтрофілів, знижується рівень спонтанної втрати лімфоцитів, але активний апоптоз цих клітин посилюється. Спонтанний апоптоз нейтрофілів не відрізняється від такого у здорових людей [4; 20; 21].

Треба відзначити патологічну роль аутоімунного фактора у розвитку та перебігу увеїтів туберкульозної етіології. Антигенні властивості тканин ока, наявність бар'єрів — все це у разі несподіваного контакту антигену при запаленні ока забезпечує умови для розвитку аутоімунних процесів. Процес формування ока як органа відбувається значно раніше, ніж формування імунної системи організму, тому повне розрізнення білків ока та імунної системи підтримує можливість реагувати на білки внутрішніх оболонок ока як на патологічні. Аутоімунні захворювання призводять до обов'язкового вироблення антитіл або імунокомпетентних клітин, здатних взаємодіяти безпосередньо з білками тканин і руйнувати їх.

У розвитку аутоімунних процесів велике значення має генетична детермінованість організму. Крім того, до туберкульозу схильні люди, в яких є спадкова вада у вигляді гетерозиготного дефіциту альфа-1-антитрипсину і різко знижена активність ключового ферменту окисного фосфорилування глюкози — глюкозо-6-фосфатдегідрогенази. Виявлені гени системи HLA, які є носіями спадкової схильності до туберкульозу. Здобуто безсумнівне свідчення, що шар фоторецептивних клітин і пігментного епітелію сітківки — джерело антигену, що сенсibilізує імунну систему. Багато залежить від чутливості антигену до даної тканини та кількості анти-

генів, які взяли участь у розвитку патологічного процесу. Були виявлені антигени, здатні брати участь у розвитку експериментального алергійного увеїту. Також було доведено, що автоімунний компонент бере участь у розвитку та перебігу кожного увеїту інфекційного характеру [2; 4; 16; 21]. Основою патогенезу автоімунного компонента є імунологічна реакція антитіло — антиген у судинній оболонці ока, що виникає при порушенні захисних бар'єрів ока. Імунологічна реакція спричинює міграцію та проліферацію Т- і В-лімфоцитів, вихід медіаторів імунологічних реакцій, біологічно активних речовин — гістаміну, серотоніну, простагландинів, зменшення активності ферментів гліколізу та дефіцит гідрокортизону [7; 8; 20]. Імунний конфлікт призводить до інфільтрації увеально-го тракту, набряку, ексудації, васкулопатії, створення гранульом. У тканинах ока відбувається, поряд із міграцією Т- і В-лімфоцитів, місцевий синтез антитіл та імунне руйнування структур ока, а також міграція антигенів з ока в лімфоїдні органи, що пояснює участь системних механізмів і здійснює імунну відповідь.

При туберкульозному ураженні судин визначається картина перифлебіту та флебіту. На судинах з'являються муфти й ексудативні відкладення, поруч із дрібними судинами з'являються дрібні крововиливи. Перифлебіти супроводжуються крововиливами у склисте тіло. Туберкульозний періартеріт трапляється рідше, ніж перифлебіт.

У зв'язку зі зміною патоморфозу останнім часом спостерігається збільшення кількості ускладнених форм. При увеїтах, юкстапапілярних хоріоретинітах, специфічних перифлебітах сітківки запалення часто поширюється на зоровий нерв. Іноді неврити виникають внаслідок туберкульозного менінгіту, можливий також гематоген-

ний шлях розповсюдження збудника. Клінічна картина нічим не відрізняється від звичайного нейроретиніту. При розвитку більш рідкісної форми гранулематозного ураження зорового нерва спостерігається специфічна гранульома сірого кольору, промінююча в склисте тіло. Ще рідше спостерігають солітарний туберкульоз у вигляді пухлинного новоутворення сіро-білого кольору, що також промінує в склисте тіло. Солітарний туберкул спостерігається біля зорового нерва, який у цьому місці має набряк, судини сітківки проходять під вогнищем, а на сітківці на поверхні туберкула можуть з'являтися крововиливи. Ретробульбарний неврит зорового нерва частіше з'являється внаслідок поширення специфічного запалення на зоровий нерв при базальних туберкульозних менінгітах. Процес розповсюджується на зоровий нерв у вигляді периневриту. Можливий розвиток захворювання внаслідок занесення мікобактерії крізь судини, які забезпечують кровопостачання зорового нерва. Туберкульозні ушкодження сітківки виявляються у вигляді туберкульозного міліарного ретиніту, який клінічно характеризується появою невеликих округлих вогнищ білого кольору. Також серед ускладнень туберкульозних увеїтів часто спостерігається неоваскуляризація, серозне та геморагічне відшарування пігментного та нейроепітелію сітківки, що слід урахувати при призначенні протитуберкульозного лікування [12; 14].

Імунологічні дослідження проводять не тільки з метою діагностики туберкульозу, визначення активності процесу, прогнозу, оцінки ефективності лікування, а також для обґрунтування призначення імунокорегуючої терапії. Імунореабілітація може бути перспективною за умов застосування засобів безпосереднього впливу на різні ланки імунної системи організму з метою їх нормалі-

зації, а також етіопатогенетичних засобів для усунення причин імунодепресії. Однією з частих причин зниження зору при увеїтах є таке ускладнення, як катаракта. Ускладнена катаракта виникає у 56,2 % хворих на передні увеїти та хоріоретиніти. У дітей вона виникає у 8,8–20 % випадків [13; 26]. Ускладнена катаракта є первинною причиною виходу на інвалідність у дорослих, які отримують лікування з приводу туберкульозного увеїту в 39 % [2; 15]. Ускладнена катаракта не тільки веде до зниження зорових функцій, але може спричинити автосенсибілізацію оболонок очного яблука, що сприяє рецидивуючому перебігу процесу [15]. У патогенезі катаракти при туберкульозних увеїтах провідна роль належить зміні проникності капсули кришталика внаслідок дії біологічно активних речовин, які з'являються у волозі передньої камери під час запалення [25].

При передній локалізації запалення ускладнення трапляються вірогідно частіше (45,5 %), ніж при задньому увеїті (29 %) [15]. Водночас діапазон і частота ускладнень при різній локалізації процесу також неоднакова: при передніх специфічних запаленнях частіше розвивається ускладнена катаракта, післяувеальна глаукома, виразка рогівки. При ураженні задніх відділів увеального тракту — субретинальна неоваскулярна мембрана й ексудативне відшарування сітківки. Висока питома вага ускладнень, які необхідно усувати хірургічно, робить проблему увеїту не лише терапевтичною, але і хірургічною. Найсприятливіші результати при екстракції ускладненої катаракти спостерігаються на фоні вилікування туберкульозного процесу, хоча існує думка, що ознаки незакінченого увеїту не являють собою протипоказань до видалення ускладненої катаракти. Встановлено позитивну динаміку показників імунного стату-

су в ранні та віддалені терміни після оперативного втручання, що відіграє значну роль у відверненні рецидивів запального процесу в оболонках ока, оскільки при цьому видаляються антиген-активні субстанції: кришталик, склисте тіло [14; 17].

Мета — вивчити вплив патоморфозу на ступінь захворюваності на різноманітні форми туберкульозу ока, проаналізувати деякі патогенетичні аспекти й особливості клінічного перебігу та ускладнень туберкульозних увеїтів.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження базується на використанні клінічних даних 238 хворих на туберкульоз ока, які проходили лікування та обстеження в інституті з 2000 до 2006 рр. Аналіз стану зорового аналізатора здійснювали за динамічним проведенням візометрії (визначення гостроти зору), тонометрії (визначення внутрішньоочного тиску), кампіметрії, офтальмоскопії, біомікроскопії, клініко-імунологічних досліджень. За нашими даними, середній вік таких хворих становить $(36,4 \pm 1,35)$ року. За даними аналізу, на очний туберкульоз однаково часто хворіють як чоловіки (52,9%), так і жінки (47,1%). Термін спостереження 6 років. Вивчення сучасної клінічної картини туберкульозних уражень очей ми порівнювали з даними архіву нашого

відділення за останні 35 років, а також з даними монографії А. Я. Самойлова «Туберкулезные заболевания глаз» (1963) [16].

Також були використані літературні джерела відносно сучасного погляду на епідеміологію та патогенез туберкульозу ока.

Результати дослідження та їх обговорення

Серед туберкульозного ураження органа зору головне місце посідає туберкульоз судинної оболонки — туберкульозні увеїти. У патогенезі туберкульозу ока відрізняють два основних механізми: перший пов'язаний із гематогенним шляхом проникнення мікобактерії в тканини ока (так зване метастатичне ураження), або гранулематозний увеїт; другий — із туберкульозно-алергічним захворюванням ока, що зумовлено механізмами місцевої та загальної гіперчутливості організму (агранулематозний увеїт). Нами проаналізовано деякі особливості перебігу туберкульозних увеїтів залежно від патогенезу, дані подано у табл. 1.

Проведеним дослідженням встановлено, що туберкульоз органа зору є тяжким захворюванням, яке виявляють переважно у молодих людей працездатного віку, а також у дітей і підлітків. За даними 1963 р., середній вік пацієнтів становив 20–30 років. Токсико-алергічні форми туберкульозу ока знач-

но частіше виявляли у дітей до 10 років, що дорівнювало 53% від усіх випадків захворювання на цю форму [16].

За нашими даними, серед пацієнтів переважають мешканці міст (61,8%) порівняно з мешканцями сіл (38,2%), що пов'язано, очевидно, з поганою доступністю для останніх кваліфікованої спеціалізованої допомоги та своєчасної діагностики.

При порівнянні туберкульозних захворювань очей при різних стадіях процесу також виникають деякі суперечності між нашими даними та даними середини минулого століття. Це видно з табл. 2.

Існуючі переважно у минулому форми кератитів, кератовеїтів сьогодні замінюють повільні форми увеїтів з ексудацією, а також хоріоретинітів і нейроретинітів. Перевага залишається за токсико-алергічними запаленнями. Механізм розвитку туберкульозно-алергічних захворювань ока пов'язаний зі специфічною туберкульозною сенсibiliзацією організму й ока. Туберкульозний процес виникає за наявності активної інфекції у легенях або лімфатичних вузлах, звідси надходять специфічні антигени, що сенсibiliзують тканини ока. У багатьох хворих за наявності стресу, інфекційного захворювання або інших факторів ризику починається первинне захворювання або рецидив уже

Таблиця 1

Особливості клінічного перебігу туберкульозного увеїту залежно від патогенезу

Ознаки	Гранулематозний увеїт	Агранулематозний увеїт
Початок	Поступовий, повільний	Гострий
Перебіг	Хронічний	Гострий, хронічний
Клінічні ознаки:		
ін'єкція	+	+++
больові прояви	+	+++
райдужка	Вузлики Кеппе, Буссака	Рисунок змито
рогівка	Великі, сальні преципітати	Дрібні, ніжні преципітати
зіниця	Синехії грубі, пігментовані	Ніжні синехії
сітківка	Локалізація вогнищ — хоріоїдея, незливні, округлі	Вогнища зливні, ексудативні, інфільтровані

Туберкульозні захворювання очей при різних стадіях туберкульозу

Стадія туберкульозу	Характер процесу (за даними архіву відділення увеїтів 1975–1985 рр.)	Характер процесу (за нашими даними 2000–2006 рр.)
Ранній первинний туберкульоз	Токсико-алергічний фліктенульозний кон'юнктивіт, кератит, кератокон'юнктивіт (38,6 %) <p>Міліарні висипання горбиків при міліарному туберкульозі, хоріоретиніт, нейроретиніт (58,5 %)</p> <p>Метастатичні туберкульозні перифлебїти, гемофтальми (2,4 %)</p>	Гострий епісклерит, увеїт, склерит, склероувеїт (56,4 %) <p>В'ялоперебігаючий процес: ексудативний нейроретиніт, хоріоретиніт, юкстапапілярний хоріоретиніт (41,2 %)</p> <p>Перифлебїт, рецидивуючі гемофтальми (2,4 %)</p>
Хронічний первинний туберкульоз	Хронічний токсико-алергічний кератоувеїт, кератосклерит, скрофульозний панус (36,7 %). <p>Туберкульозні метастатичні увеїти (переважно іридоциклїти) (25,1 %), деякі дифузні хоріоретинїти (28,2 %)</p>	Туберкульозні токсико-алергічні увеїти, склерити, панувеїти (56,8 %); <p>дифузні хоріоретинїти, нейроретинїти (43,2 %)</p>
Локальний післяпервинний туберкульоз	Більшість метастатичних вогнищевих увеїтів, особливо задніх, які рубцюються самі	Хоріоретиніт, вогнища вторинної дистрофії

існуючого раніше запалення ока. Розвиток при такому запаленні не містить морфологічних елементів туберкульозної гранульоми класичного типу.

Ці зміни пов'язані не лише з соціальною зміною суспільства, а також з екологічними катастрофами, такими як Чорнобиль, які впливають на перебіг запальних процесів, особливо на туберкульоз. А ще токсикоалергічні форми мають перевагу у зв'язку з тим, що первинно-метастатичний процес являє собою першу фазу; сенсїбілізована тканина сітківки бурхливо реагує на втручання мікобактерій у організм. Порушується Т-клітинна система імунітету і виникає апоптоз основних імунокомпетентних клітин, які стають для неї специфічним антитілом, відбувається сенсїбілізація оболонок ока продуктами розпаду під дією змін екологічних факторів та інших перешкод. Гостра інтенсивна реакція відбувається за схемою антиген — антитіло, діє декілька днів, після чого гострий період стихає і реакція проходить повільно, протягом 4–6 тиж, і так до наступного рецидиву.

В етіологічній структурі хронічних ендогенних увеїтів за останні 6 років питома вага туберкульозних увеїтів дорівнює 36,4 %. Причинами виникнення інших увеїтів стали токсоплазмоз, стрептокок, стафілокок, герпес-вірусна інфекція, інша інфекція, у 40,4 % з обстежених нами хворих етіологію запалення визначити не вдалось.

Ускладнену катаракту було діагностовано у 47,3 % хворих, субретинальну мембрану — в 12,6 % хворих, вторинну післяувеальну глаукому — в 5,4 %, а ексудативне відшарування сітківки — у 1,7 % осіб. Запалення з елементами перифлебїту було діагностовано у 12,6 % хворих.

Висновки

1. Серед туберкульозного ураження органа зору головне місце посїдає туберкульоз судинної оболонки — туберкульозні увеїти. Погіршення епідеміологічної ситуації з туберкульозу в Україні протягом останнього десятиріччя знаходить своє відображення в паралельному зростанні частоти туберкульозу очей, що дорівнює 8 % від за-

хворюваності на загальний туберкульоз.

2. У етіологічній структурі хронічних ендогенних увеїтів за останні 6 років питома вага туберкульозних увеїтів дорівнює 36,4 %.

3. Змінилася клінічна картина захворюваності на туберкульоз ока: переважають повільні форми перебігу захворювання з розмитою клінічною картиною, що супроводжуються ексудативним і судинним компонентами. Крім того, часто трапляються рецидивуючі запалення зорового нерва з елементами перифлебїту.

4. Сенсїбілізована тканина сітківки бурхливо реагує на втручання мікобактерій у організм, порушується Т-клітинна система імунітету і виникає апоптоз основних імунокомпетентних клітин, які стають для неї специфічним антитілом.

5. Зміни патоморфозу захворювання пов'язані зі змінами екології, соціальної та економічної структури суспільства.

ЛІТЕРАТУРА

1. Авербух Л. Г., Філюк В. В., Маликова Г. В. Туберкулез: етапи бороть-

бы, обретення, потери // Проблемы туберкулеза в Одесской области. — Одесса, 2002. — С. 11-21.

2. *Архипова Л. Г.* Диагностика, клиничко-иммунологическая характеристика и профилактика симпатической офтальмии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1985.

3. *Епідеміологічна* ситуація з туберкульозу серед медичних працівників України та Одеської області / О. К. Асмолов, О. А. Бабуріна, І. М. Смольська, Н. А. Герасимова // *Одес. мед. журнал.* — 2005. — № 2 (88). — С. 105-106.

4. *Молекулярно-генетические* механизмы туберкулезной инфекции / Ю. И. Бажора, В. И. Кресюн, Ю. И. Фещенко и др. — Одесса: Одес. гос. мед. ун-т, 2005. — 296 с.

5. *Бліхар Є.* Фтизіатрія: Підручник. — Тернопіль: Укрлітература, 2002. — 327 с.

6. *Вопросы и ответы о стратегии DOTS.* // ВОЗ. — Женева, 1998.

7. *Гречаний М. П.* Дезинтоксикационная и иммунокорректирующая терапия тяжелых рецидивирующих увеитов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1992. — 36 с.

8. *Дегтяренко Т. В.* Современные подходы к иммунореабилитации больных с офтальмопатологией // *Офтальм. журнал.* — 1992. — № 1. — С. 26-31.

9. *Крыжановская Т. И.* Организация медицинской помощи в Украине

// Тези наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 130-річчю з дня народження акад. В. П. Філатова. — Одеса, 2005. — С. 264-265.

10. *Морозов В. И., Яковлев А. А.* Фармакотерапия глазных болезней. — М.: Медицина, 2004. — С. 244-246.

11. *Туберкулез сегодня* // *Новини медицини і фармації.* — 2007. — № 6 (210). — С. 5.

12. *Офтальмологічна* допомога в Україні за 2001–2005 роки: Статистичний довідник. — К., 2006. — 100 с.

13. *Перельман М. И.* Проблемы туберкулеза // *Новости медицины.* — 2002. — № 7. — С. 54.

14. *Иммунология* глазной патологии / Н. А. Пучковская, Н. С. Шульгина, М. Г. Минеев, Р. К. Игнатов. — М., 1983. — С. 160.

15. *Савко В. В., Дегтяренко Т. В., Усов Н. И.* Изменение иммунологической реактивности у больных увеитом после экстракции осложненной катаракты // *Офтальм. журнал.* — 1992. — № 1. — С. 5-8.

16. *Самойлов А. Я., Юзефова Ф. И., Азарова Н. С.* Туберкулезные заболевания глаз. — Л., 1963. — 253 с.

17. *Устинова Е. И.* Туберкулез глаз и сходные с ним заболевания. — СПб., 2002. — 275 с.

18. *Фещенко Ю. И., Мельник В. М.* Сучасні методи діагностики, лікування і профілактики туберкульозу. — К.: Здоров'я, 2002. — С. 70-107.

19. *Фещенко Ю. И., Мельник В. М.* Туберкулез легень в період епідемії. — К., 1998. — 284 с.

20. *Нарушение* состояния иммунной системы при заболеваниях легких и возможности ее коррекции / Е. Ф. Чернушенко, О. Р. Панаскова, Л. П. Кадан и др. // *Аллергология и иммунология.* — 2006. — Т. 7, № 3. — С. 298-299.

21. *Шилова М. В., Хрулева Т. С.* Проблемы туберкулеза и болезней легких // *Дыхание и здоровье.* — 2005. — № 2. — С. 37-40.

22. *Schoch O.* ВИЧ-ассоциированный туберкулез на примере африканских стран // *Schweizershe Medizinische Wochenschrift.* — 1997. — N 29–30. — P. 1223-1228.

23. *Swamy R.* Liver function test during treatment of tuberculosis with short course regime containing isoniazid, rifampicin. *Pirasinamid* // *Indian J. Med. Res.* — 1987. — N 86. — P. 549-557.

24. *Tuberculosis* // *Weekly Epidemiologic Rec.* — (N 10, 1995). *Tuberculosis // Ancient Enemy, Present Treatment.* WHO. — Geneva; N.Y., 2002. — P. 1-2.

25. *Tuberculosis.* The relation between renal tuberculosis and primary infection // *Weekly Epidemiologic Rec.* — (N 10, 1995).

26. *Tuberculosis* in children // *Ancient Enemy, Present Treatment.* WHO. — Geneva; N.Y., 2002. — P. 1-2.

УДК 617.7-002.5-036.22-092(048.8)

Н. В. Коновалова, Т. В. Дегтяренко, В. В. Савко, Н. И. Наріцина

ДЕЯКІ АСПЕКТИ ПАТОГЕНЕЗУ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ОЧЕЙ

Проаналізовані особливості патогенезу та клінічного перебігу туберкульозних увеїтів і проявів ускладнень, обумовлених цією хворобою.

Ключові слова: туберкульозні увеїти, патогенез, ускладнення.

UDC 617.7-002.5-036.22-092(048.8)

N. V. Konovalova, T. V. Degtyarenko, V. V. Savko, N. I. Naritsyna

SOME ASPECTS OF EYE TUBERCULOSIS PATHOGENESIS

Pathogenesis and clinical course features of tuberculous uveites as well as complications induced by the disease are analysed.

Key words: tuberculosis uveites, pathogenesis, complication.

УДК 577.151.121:092.9

В. Б. Ларіонов, канд. біол. наук

СПІВВІДНОШЕННЯ КОНЦЕНТРАЦІЙ ЕТАНОЛУ В ГОЛОВНОМУ МОЗКУ ТА ПЛАЗМІ КРОВІ ПРИ ЙОГО ВНУТРІШНЬОВЕННОМУ Й ІНТРАГАСТРАЛЬНОМУ ВВЕДЕННІ МИШАМ

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

Фармакологічна та токсикологічна дія етанолу реалізується на різних рівнях: поведінко-

вому (аверсія), фізіологічному (абстиненція), біохімічному (нагромадження токсичних аль-

дегідів, активація ПОЛ, утворення аддуктів з амінокислотами, білками, катехоламінами),

морфологічному (хроматоліз базофільної речовини). Вважається [1], що більша частина цієї дії опосередкована ацетальдегідом — основним метаболітом етанолу. У той же час етанолу відводиться роль самостійного психофармакологічного агента [2], що має седативний, анксиолітичний, депресивний та міорелаксантийний ефект. Виявлення ефекту залежить від дози сполуки.

Дослідження останніх років показали [3], що важливу роль у механізмах реалізації ефектів спирту відіграє ГАМК-бенздіазепін-Cl-іонофорний комплекс. Взаємодія етанолу з цим рецепторним комплексом експериментально доведена фактом посилення транспорту ^{36}Cl в синаптонейросомах, потенціюванням етанолом дії мусцимолу [4] та ін. У зв'язку з обговореною проблемою важливим є і факт фармакокінетичної взаємодії з іншими психоактивними сполуками [5].

Виходячи з того, що мішенню дії етанолу або його метаболіту є структура головного мозку, нами вивчено деякі механізми проникнення сполуки у цей орган, що дає можливість поповнити знання про дії спирту на живі організми.

Матеріали та методи дослідження

Досліди було виконано на білих безпородних мишах-самцях (22–24 г). Валідація методу визначення вмісту радіоактивного матеріалу у біологічних

пробах проводилась із використанням плазми крові або гомогенату мозку та печінки тварин, до якого додавали певну кількість ^{14}C -етанолу (у 0,9%-му розчині NaCl) та розраховували кількість радіоактивності, що визначається (порівняно з контрольними пробами, що не містять домішок біологічного матеріалу).

Для вивчення фармакокінетики піддослідним тваринам вводили розчин ^{14}C -етанолу (20 мМоль/кг, 3 Кі/моль (11 ГБк/моль), 0,9%-й розчин NaCl) інтрагастрально або внутрішньовенно (у хвостову вену) та через певний час (0,083; 0,25; 0,5; 1; 2; 4 або 6 год) брали зразки крові (у попередньо гепаринізовані центрифужні пробірки), мозку або печінки. Вміст загальних радіоактивних продуктів у плазмі крові (після центрифугування) або у гомогенаті головного мозку або печінки (1 : 4 (маса/об'єм), 0,9%-й розчин NaCl) визначали, відбираючи певний об'єм зразка (0,2–0,4 см³) у флакони для рідинної сцинтиляційної фотометрії, додаючи 0,5 см³ Тритон X-100 і 10 см³ толуол-спиртового сцинтилятора. Радіоактивність реєстрували на приладі Canberra PACKARD TRI CARB 2700. Отримані дані оброблені статистично за допомогою пакета програм MS Excel.

Результати дослідження та їх обговорення

За методом «внесено — визначено» було проведено валіда-

цію визначення ^{14}C -етилового спирту у гомогенатах органів і тканин експериментальних тварин із використанням рідинної сцинтиляційної фотометрії. Отримані дані свідчать, що цим методом фотометрії визначається 95–102 % етилового спирту, що вноситься (табл. 1). Збільшення концентрації радіоактивної речовини у пробах не впливає (у діапазоні досліджуваних концентрацій) на точність дослідів, що дозволяє використовувати означений метод для кількісного визначення ^{14}C -етанолу та його метаболітів у біологічних об'єктах і отримання вірогідних фармакокінетичних даних.

Внутрішньовенне введення ^{14}C -етанолу (20 мМоль/кг) характеризується двофазним характером розподілу, швидка фаза якого триває близько 2 год після внутрішньовенного введення, при цьому у плазмі крові двофазний характер виражений більш суттєво (рис. 1). Протягом усього експерименту спостерігається паралельна зміна концентрації радіоактивних продуктів у головному мозку та плазмі крові. Розраховані фармакокінетичні дані (табл. 2) демонструють значну швидкість розподілу етанолу у головному мозку (час напіврозподілу при внутрішньовенному введенні становить $(0,34 \pm 0,02)$ год, що забезпечено високою швидкістю процесів дифузії етанолу до головного мозку), а також його елімінації (час напівелімінації — $(2,8 \pm 0,7)$ год), що зумовлено наяв-

Таблиця 1

Валідація визначення ^{14}C -етилового спирту в гомогенатах органів і тканин мишей методом рідинної сцинтиляційної фотометрії

Внесено (контроль)	Визначено, мМоль			Визначено, %		
	Плазма крові	Головний мозок	Печінка	Плазма крові	Головний мозок	Печінка
0,096±0,002	0,060±0,002	0,100±0,002	0,102±0,002	102,0±3,7	103,5±3,2	106,3±3,5
0,164±0,003	0,120±0,005	0,163±0,002	0,162±0,002	96,6±2,5	99,1±2,1	98,5±1,9
0,286±0,003	0,245±0,010	0,289±0,005	0,274±0,028	99,1±2,4	101,2±2,1	95,7±9,9
0,586±0,015	0,528±0,002	0,592±0,012	0,575±0,015	96,6±3,5	101,1±3,3	98,2±3,6

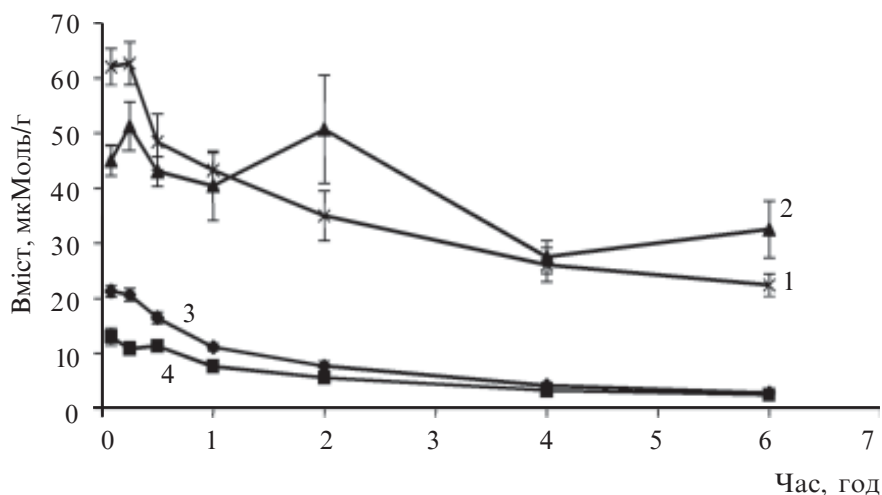


Рис. 1. Зміна концентрації ^{14}C -етанолу у печінці (1, 2) та головному мозку (3, 4) при внутрішньовенному (1, 3) та інтрагастральному (2, 4) введеннях (20 мМоль/кг)

Таблиця 2

**Фармакокінетичні параметри етанолу
у головному мозку при його внутрішньовенному
й інтрагастральному введенні, 20 мМоль/кг**

Фармакокінетичні параметри	Внутрішньовенне введення	Інтрагастральне введення
Передекспоненційний коефіцієнт А	18,7±1,2	6,1±0,3
Комплексний параметр α фази, α	2,058±0,150	1,585±0,120
Передекспоненційний коефіцієнт В	12,2±0,8	8,0±0,4
Комплексний параметр β фази, β	0,252±0,061	0,205±0,012
Константа швидкості переносу з периферичної камери у центральну k_{21} , год ⁻¹	0,960±0,260	0,990±0,118
Константа елімінації з центральної камери k_{13} , год ⁻¹	0,540±0,199	0,330±0,050
Константа швидкості переносу з центральної камери в периферичну k_{12} , год ⁻¹	1,540±0,804	1,360±0,294
Кінетичний об'єм розподілу V_c , см ³ /кг	779±102	1422±126
Об'єм розподілу периферичної камери V_β , см ³ /кг	1820±283	2282±297
Сталий об'єм розподілу V_{dss} , см ³ /кг	1927±618	3380,0±944,7
Загальний кліренс $Cl_{заг}$, см ³ /(год·кг)	358±116	466,9±133,3
Період напіврозподілу $t_{\alpha}^{1/2}$, год	0,34±0,02	0,40±0,03
Період напівелімінації, $t_{\beta}^{1/2}$, год	2,8±0,7	3,4±0,2
Площа під кривою $AUC_{заг}$, мкМоль/(см ³ ·год)	55,0±9,8	43,0±6,1
Середній час утримання MRT, год	3,60±1,05	4,60±0,91
Співвідношення площ під кривими, f	—	0,78±0,18

ністю ферментів, які метаболізують етанол. Про швидку елімінацію етанолу з організму мишей також свідчить високий показник загального кліренсу — (358±116) см³/год·кг. Двофазний характер розподілу етанолу в організмі мишей підтверджується значним об'ємом розподілу його в організмі. Так, сталий об'єм розподілу дорівнює (1927±618) см³/кг, а об'єм розподілу периферичної камери — (1820±283) см³/кг, демонструючи високу здатність етанолу до надходження у периферичний відсік кінетичної схеми. Великі значення констант міжкамерного обміну дають можливість зробити висновок щодо високої швидкості процесу масопереносу етанолу з центральної камери — (1,540±0,804) год⁻¹ — до периферичної та з периферичної камери до центральної — (0,960±0,260) год⁻¹.

Інтрагастральне введення ^{14}C -етанолу (20 мМоль/кг) характеризується настільки швидким його надходженням до внутрішнього середовища організму, що на фармакокінетичній кривій не спостерігається підвищення концентрації радіоактивних продуктів у перші години після введення етанолу (див. рис. 1). Втім, як і при внутрішньовенному введенні, спостерігається паралельна зміна його концентрації у головному мозку та плазмі крові.

Порівняно з внутрішньовенним, при інтрагастральному введенні не спостерігається вірогідних змін основних фармакокінетичних показників (див. табл. 2). Як і при внутрішньовенному введенні, інтрагастральний шлях надходження етанолу до організму має двофазний характер розподілу, при цьому термінальна фаза, що зумовлює процес елімінації речовини, невірогідно відрізняється — (0,252±0,061 при внутрішньовенному введенні та 0,205±

$\pm 0,012$ — при інтрагастральному), визначаючи ідентичність процесів елімінації етанолу при обох шляхах його введення. Аналогічно подібні й показники констант міжкамерного обміну (масопереносу між центральною та периферичною камерами й елімінації з центральної камери), час напіврозподілу ($0,40 \pm 0,03$) год та напівелімінації — ($3,4 \pm 0,2$) год. Підвищені значення сталого та периферичного об'ємів розподілу (відповідно ($3380,0 \pm 944,7$) і (2282 ± 297) $\text{см}^3/\text{кг}$ при інтрагастральному та (1927 ± 618) і (1820 ± 283) $\text{см}^3/\text{кг}$ при внутрішньовенному введенні) можуть бути наслідком процесу абсорбції етанолу у шлунково-кишковому тракті. Саме цим можна пояснити й підвищення загального кліренсу етанолу при його інтрагастральному введенні — ($466,9 \pm 133,3$) $\text{см}^3/\text{год} \cdot \text{кг}$). Таким чином, шлях введення етанолу не впливає на його фармакокінетичні показники.

При зіставленні площ під фармакокінетичними кривими після внутрішньовенного й інтрагастрального введення встановлено, що до головного мозку потрапляє близько 78 % від дози ^{14}C -етанолу, яка вводиться. Визначений за допомогою немодельних методів (метод статистичних моментів) середній час утримання (MRT) при інтрагастральному та внутрішньовенному введенні є практично однаковим і дорівнює приблизно 4 год.

Подолання гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ) і надходження етанолу у головний мозок зумовлює прояв таких ефектів, як центральна гальмівна дія, подальший розвиток субсудомного стану та інші нейротоксичні ефекти. Відомо, що надходження через ГЕБ може відбуватися як за рахунок простої дифузії, так і за допомогою переносників (активний транспорт). Дискримінацію цих ме-

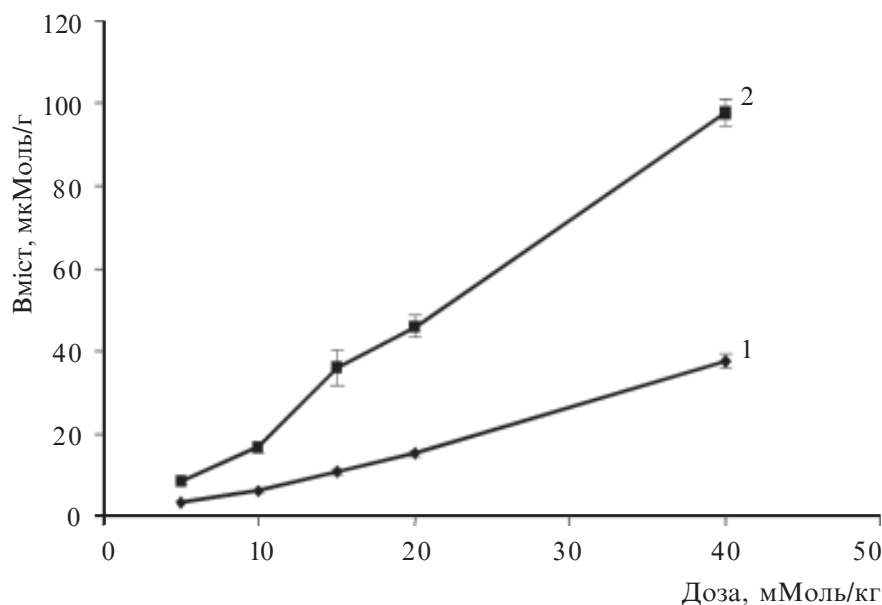


Рис. 2. Вміст ^{14}C -етанолу в головному мозку (1) та печінці (2) залежно від введеної дози (мМоль/кг) при інтрагастральному введенні

ханізмів можна проводити за допомогою аналізу залежності концентрації етанолу, що проникає до головного мозку, від введеної дози.

Як видно з наведених даних (рис. 2), збільшення доз ^{14}C -етанолу при інтрагастральному введенні призводить до лінійного зростання його концентрації як у головному мозку, так і в печінці, що демонструє не тільки лінійність процесів його всмоктування, але й надходження через ГЕБ. Лінійна залежність накопичення радіоактивного матеріалу у печінці свідчить про дозозалежне надходження етанолу через кишки до внутрішнього середовища організму; водночас лінійне зростання концентрації ^{14}C -етано-

лу у головному мозку не пропорційне (див. рис. 2), що, ймовірно, враховуючи лінійне її зростання, припускає дифузії між плазмою крові та головним мозком.

Надходження етанолу до органів із плазми крові зумовлюється його дифузіїю, залежить від фізико-хімічних властивостей та кількісно може бути оцінене співвідношенням концентрацій у досліджуваному органі та плазмі крові. Визначення співвідношення «орган — плазма крові» для головного мозку та печінки демонструє незмінність ступеня розподілу ^{14}C -етанолу від його дози (табл. 3). Так, співвідношення «головний мозок — плазма крові» знаходиться на рівні 0,8–0,9, а співвідношен-

Таблиця 3
Співвідношення концентрацій «орган — плазма крові» при інтрагастральному введенні етанолу залежно від введеної дози

Доза, мМоль/кг	Співвідношення «мозок — плазма»	Співвідношення «печінка — плазма»
40	$0,90 \pm 0,06$	$2,32 \pm 0,15$
20	$0,77 \pm 0,10$	$2,31 \pm 0,29$
15	$0,77 \pm 0,13$	$2,54 \pm 0,48$
10	$0,83 \pm 0,07$	$2,30 \pm 0,27$
5	$1,03 \pm 0,08$	$2,45 \pm 0,24$

ня «печінка — плазма крові» дорівнює 2,3–2,5. Нерівномірний розподіл етанолу між плазмою крові та вказаними органами можна пояснити фізико-хімічними властивостями головного мозку (що практично повністю складається з ліпофільних компонентів) або печінки (яка є досить васкуляризованим органом, тому надходить до неї водорозчинний етанол ліпше).

Одним із підходів до визначення подолання гістогематичних бар'єрів в організмі також є вивчення співвідношення не концентрацій, а площ під фармакокінетичними кривими речовини у різних органах і плазмі крові [6; 7]. Однак визначення за таким способом співвідношення «мозок — плазма крові» призводить до отримання даних із більшою помилкою (враховуючи площі під фармакокінетичними кривими у головному мозку та плазмі крові: $(55,0 \pm 0,5)$ мкМоль/(г·год) та $(85,1 \pm 0,5,6)$ мкМоль/(см³·год) відповідно, співвідношення становить $0,65 \pm 0,08$, тимчасом як при інтрагастральному ($AUC_{заг}$ $(43,0 \pm 6,2)$ мкМоль/(г·год) та

$(56,2 \pm 9,7)$ мкМоль/(см³·год) для головного мозку та плазми крові) воно дорівнює $0,77 \pm 0,17$. Цей факт пов'язаний зі збільшенням помилки внаслідок визначення загальної площі під фармакокінетичною кривою, а також унаслідок лінійної апроксимації, що використовується при визначенні площі під кривою за методом трапецій.

Висновки

1. Розподіл та елімінація етанолу — досить швидкі процеси, при цьому розподіл етанолу (загальна кінетична схема) не залежить від шляху його введення (внутрішньовенне або інтрагастральне).

2. Залежність «доза — концентрація» етанолу у печінці та головному мозку має лінійний характер, що зумовлене процесами його простої дифузії до цих органів.

3. Співвідношення концентрацій етанолу між головним мозком і печінкою та плазмою крові залежить від фізико-хімічних характеристик цих органів і становить для головного мозку $0,8–0,9$, а для печінки — $2,3–2,5$.

ЛІТЕРАТУРА

1. Влияние ацетальдегида на этанол и ацетальдегидметаболизирующие системы печени и мозга крыс / Л. Р. Бардина, Л. С. Пронько, В. И. Сатановская, А. Б. Кузьмич // Укр. біохім. журнал. — 2003. — Т. 75, № 6. — С. 129-133.

2. Nutt D., Peters T. Alcohol: the drug // British Medical Bulletin. — 1994. — N 50. — P. 5-17.

3. Effect ethanol on the GABA-benzodiazepine receptors in brain / D. De Vries, Z. Ward, P. Wilie et al. // Alcohol Suppl. — 1987. — N. 2. — P. 663-667.

4. Zhuk O., Zinkovsky V., Golovenko N. The pharmacodynamic of anticonvulsant and subconvulsant effects of ethanol in CBA and C57BZ/6 mice // Alcohol. — 2001. — N 23. — P. 23-28.

5. Mattila M. Alcohol and drug interactions // Ann. Med. — 1990. — N 22 (5). — P. 363-369.

6. Haiging Dai, Ying Chen, William F. Elmquist. Distribution of the Novel Antifolate Pemetrexed to the Brain / J. Pharmacol. Exp. Therapeut. — 2005. — Vol. 315, N 1. — P. 222-229.

7. Blood-brain barrier transport and brain distribution of morphine-6 glucuronide in relation to the antinociceptive effect in rats-pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling / M. R. Bouw, R. Xie, K. Tunbland, M. Hammarlund-Udenaes // Br. J. Pharmacol. — 2001. — Vol. 134. — P. 2431-2437.

УДК 577.151.121:092.9

В. Б. Ларіонов

СПІВВІДНОШЕННЯ КОНЦЕНТРАЦІЙ ЕТАНОЛУ В ГОЛОВНОМУ МОЗКУ ТА ПЛАЗМІ КРОВІ ПРИ ЙОГО ВНУТРІШНЬОВЕННОМУ Й ІНТРАГАСТРАЛЬНОМУ ВВЕДЕННІ МИШАМ

Вивчалися фармакокінетичні особливості етанолу в організмі мишей після внутрішньовенного й інтрагастрального введення і деякі механізми його проникнення до головного мозку.

Експерименти проводилися на білих безпородних мишах-самцях (22–24 г), яким попередньо вводили ¹⁴C-етанол (3 Кі/моль в 0,9%-му розчині NaCl, 20 мМоль/кг). Вміст радіоактивного матеріалу в плазмі крові та гомогенатах мозку або печінки визначали методом рідинної сцинтиляційної фотометрії.

Встановлено, що етанол швидко розподіляється в організмі (час напіврозподілу становить $(0,34 \pm 0,02)$ год для головного мозку) та елімінує (час напівелімінації — $(2,8 \pm 0,7)$ год). Розподіл етанолу між плазмою крові та головним мозком не залежить від шляху введення та дорівнює $0,8–0,9$, а для печінки $2,3–2,5$. Залежність «доза — концентрація» етанолу в головному мозку та печінці має лінійний характер, що зумовлено його простою дифузиею.

Ключові слова: етанол, інтрагастральне введення, внутрішньовенне введення, співвідношення мозок — плазма.

UDC 577.151.121:092.9

V. B. Larionov

ETHANOL CONCENTRATION RATIO IN THE BRAIN AND BLOOD PLASMA AFTER ITS INTRAVENOUS AND INTRAGASTRAL ADMINISTRATION IN MICE

The work is dedicated to the studying both of ethanol pharmacokinetic properties in mice after intravenous and intragastral administration and understanding some mechanisms for its penetrating to the brain.

The experiments were carried out on white male mice (22–24 g), which were administered ¹⁴C-ethanol (3 Cu/mol, 0,9 % NaCl solution, 20 mMol/kg) before. Radioactive material content in biological samples (plasma, brain, liver) was determined using the liquid scintillation photometry.

It was found that ethanol rapidly distributes in an organism (the half-distribution time $(0,34 \pm 0,02)$ h for brain) and eliminates (half-elimination time $(2,8 \pm 0,7)$ h). Distribution between brain and plasma doesn't depend on the administration way and equals $0,8–0,9$ for brain and $2,3–2,5$ for liver. The ethanol "dose-concentration" dependence in brain and liver is linear, that is due to its simple diffusion.

Key words: ethanol, intragastral administration, intravenous administration, brain — plasma ratio.

ВПЛИВ ІНУЛІНУ НА СТАН ПРОТЕОЛІЗУ У ЩУРІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ДІАБЕТУ

Інститут стоматології АМН України, Одеса,

*Обласна клінічна лікарня, Одеса

У патогенезі цукрового діабету активації протеолізу відводиться особливе місце через певні причини: молекула інсуліну є чутливим до протеолізу білковим субстратом не тільки для специфічної протеази інсулінази, але і для інших протеаз [1; 2]; активація тканинного протеолізу при діабеті включена в механізм глюконеогенезу, при якому вільні амінокислоти (продукт протеолізу) використовуються для утворення глюкози [3]; надмірний протеоліз при діабеті зумовлює виникнення і тяжкість деструктивних процесів при цьому захворюванні [4; 5].

В той же час відомо, що активація тканинного протеолізу є лише однією з ланок розвитку діабетичних ускладнень [6]. Сучасні уявлення про патогенез розвитку неінфекційних захворювань (у тому числі і цукрового діабету) передбачають обов'язкову участь умовно-патогенної мікрофлори, що постійно присутня в макроорганізмі [7–9]. На рис. 1 показано, що різні патогени (у разі цукрового діабету це може бути глюкоза, глюкозовані білки та інші метаболіти, що виникають при цьому захворюванні) спричиняють суттєві зміни в антимікробних системах організму і, як наслідок, в стані фізіологічної мікробної системи [10]. Надмірний ріст умовно-патогенної мікрофлори призводить до значного зростання концентрації біологічно активних бактеріальних продуктів (ліпополісахаридів, токсинів та ін.), які діють на чутливі клітини (лейкоцити, ендотеліоцити) і спричиняють активацію прозапальних ферментів (фосфоліпази А₂, циклооксигенази)

і біосинтез прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП-α). Спільна дія цитокінів і ейкозаноїдів обумовлює розвиток запалення [11], маркерами якого є продукти пероксидації ліпідів [12] і висока активність тканинних протеаз [13].

У регуляції фізіологічної мікробної системи значну роль відіграють речовини, які стимулюють розвиток промікробних бактерій (біфідобактерій, лактобацил) і тим самим забезпечують стан нормобіозу, при якому стримується ріст умовно-патогенної мікрофлори. Ці речовини отримали назву пребіотиків [14–16]. Одним із таких пребіотиків є інулін [17].

Метою даної роботи стало вивчення впливу пребіотика інуліну на активність протеаз у підшлунковій залозі, печінці та сироватці крові щурів за умов експериментального стрептозотоцинового діабету.

Матеріали та методи дослідження

Експериментальний цукровий діабет спричинювали у 40 білих щурів лінії Вістар віком 6–8 міс (маса 250–300 г) обох статей шляхом внутрішньочеревного введення стрептозотоцину (СN- (метилнітрозокарбамон) -α-Д- (глюкозамін) дозою 40 мг одноразово. Усі піддослідні щури були розподілені на 4 групи:

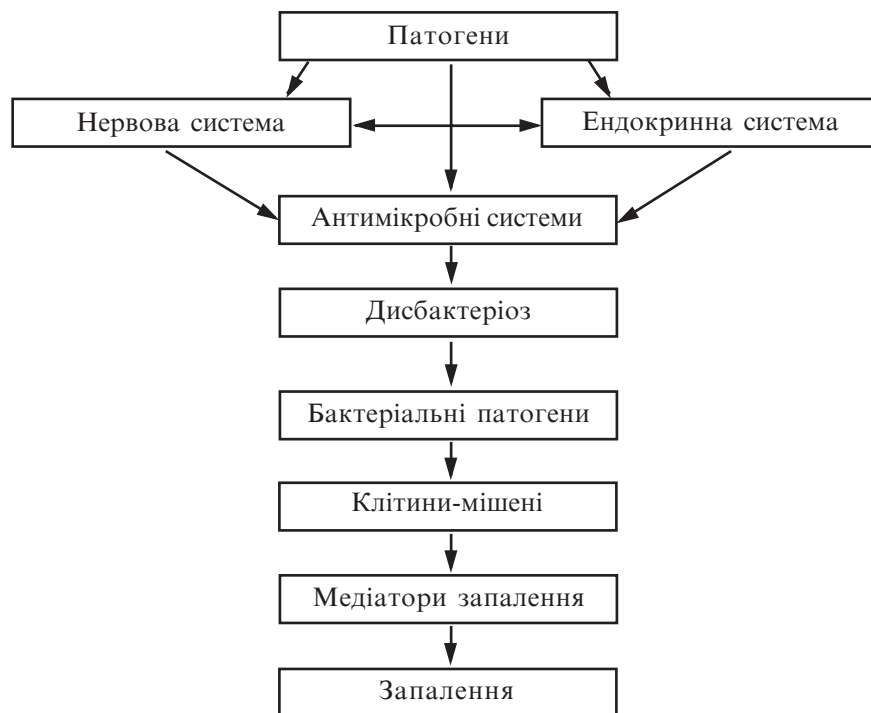


Рис. 1. Схема розвитку запальних процесів з участю умовно-патогенної мікрофлори

— I група досліджувалася на 10-й день після введення стрептозоточину;

— II група щурів досліджувалася на 25-й день;

— III група одержувала з 2-го дня після введення стрептозоточину препарат інулін із цикорію (ТУ У 15.8-13903778-93-2003, виробництва НВА «Одеська біотехнологія») дозою 2 г/кг *per os*, забій тварин проводили на 10-й день після введення стрептозоточину;

— IV група аналогічна III, тільки дослідження щурів проводили на 25-й день.

Контролем служили 8 щурів такого ж віку, котрим щодня *per os* вводили воду.

Досліджували гомогенати підшлункової залози та печінки, а також сироватку крові. Визначали загальну протеолітичну активність (ЗПА) за розщепленням казеїну при рН 7,6 за методом Кунітца в модифікації Левицького [8] і активність лужної фосфатази (ЛФ) за методом Бессея в модифікації [18].

Результати дослідження та їх обговорення

На рис. 2 наведено результати визначення ЗПА в гомогенаті підшлункової залози щурів, які одержували стрептозоточин. У перший термін (10 днів) спостерігається більш ніж 2-разове зниження ЗПА, що, за даними А. В. Стефанова [19], обумовлено швидким вимиванням вільних протеаз із тканини підшлункової залози. Введення інуліну гальмує процес вимивання протеаз. У другий термін (25 днів) процес активації протеолізу в підшлунковій залозі повертається майже до норми, що може свідчити про затихання запального процесу, який спостерігається при введенні стрептозоточину. Використання інуліну мало впливає на рівень ЗПА.

На рис. 3 наведені результати визначення ЗПА в тканині печінки щурів, які одержували стрептозоточин. Як видно із цих даних, у I терміні (10 днів) активність протеаз у печінці, на відміну від підшлункової залози,



Рис. 2. Вплив інуліну на загальну протеолітичну активність підшлункової залози щурів з експериментальним цукровим діабетом

Примітка. На рис. 2-4: 1 — норма; 2, 4 — діабет, 10 і 25 днів відповідно; 3, 5 — діабет + інулін, 10 і 25 днів відповідно.

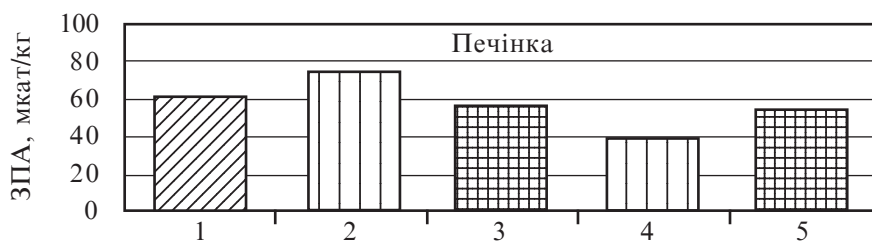


Рис. 3. Вплив інуліну на загальну протеолітичну активність печінки щурів з експериментальним цукровим діабетом

зростає. Введення інуліну знижує ЗПА. У II терміні (25 днів) ЗПА печінки падає (майже в 2 рази). Інулін підвищує активність протеолізу, але все ж таки рівень його залишається нижчим порівняно з контролем.

На рис. 4 подано результати визначення активності ЛФ в печінці щурів із експериментальним діабетом. Помітна різниця рівня активності залежно від термінів хвороби: значне зниження в I терміні та суттєве збільшення в II терміні. Характер змін активності ЛФ у печінці має протилежний напрям порівняно з ЗПА: коли ЗПА в печінці зростає, активність ЛФ падає і навпаки. Можна уявити, що печінка в I терміні поглинає

вільні протеази, які елімінуються із підшлункової залози. Можливо, що у II терміні цей механізм поглинання протеаз печінкою порушується, а рівень ЗПА в печінці падає, вільні протеази легко проникають до крові ворітної вени і в загальне коло кровообігу, і це збільшує активність протеаз у сироватці.

Як видно з даних, наведених в таблиці, активність ЛФ і ЗПА в сироватці крові щурів зростає при цукровому діабеті. Застосування інуліну знижує на 10-й день ЗПА, а на 25-й день — активність ЛФ.

Враховуючи, що інсулін досить чутливий до протеолізу [1; 2], можна припустити, що в II фазі експериментального діабету

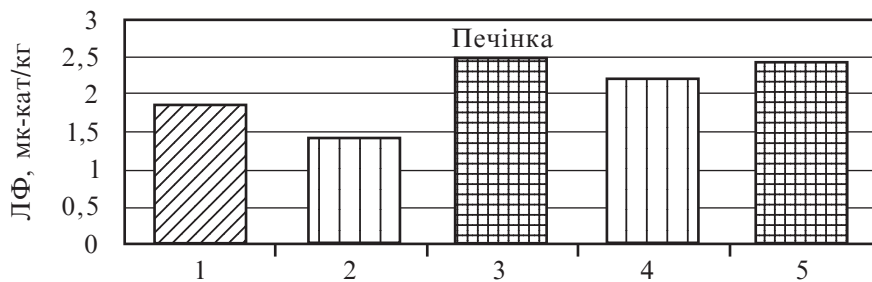


Рис. 4. Вплив інуліну на активність лужної фосфатази печінки щурів з експериментальним цукровим діабетом

**Вплив інуліну на активність протеаз
і лужної фосфатази сироватки крові щурів
з експериментальним цукровим діабетом**

Група	Активність ферментів	
	ЗПА, нкат/л	ЛФ, нкат/л
Норма	2,400±0,050	0,53±0,07
Діабет, 10 днів	2,99±0,30	0,75±0,10
Діабет, 10 днів + інулін	1,94±0,31 P<0,05	1,00±0,15 P>0,3
Діабет, 25 днів	13,4±1,6	0,90±0,10
Діабет, 25 днів + інулін	15,6±3,7 P>0,3	0,480±0,015 P<0,05

виникаючі ускладнення значною мірою залежать від зниження концентрації інсуліну в крові, що зумовлено підвищенням протеолізму.

Висновки

1. Розвиток експериментального цукрового діабету характеризується значними змінами в активності протеолізу в підшлунковій залозі, печінці та сироватці крові.

2. Введення інгібіторів протеолізу хворим на цукровий діабет може бути ефективним засобом лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Сологуб Л. І., Пащковська І. С., Антоняк Г. Л. Протеази клітин та їх функції. — К.: Наук. думка, 1992. — 196 с.
2. Кудрин А. В. Металли і протеолітичні ферменти // *Вопр. біол., мед. і фармац. хімії.* — 1999. — № 3. — С. 19-24.

3. Громакова І. А., Коноваленко О. А. Лизосомальный протеолиз: влияние возраста и инсулина // *Биохимия.* — 2003. — Т. 68, вып. 7. — С. 941-945.

4. Строев Е. А., Борискина М. А. Изменение активности лизосомальных цистеиновых протеиназ в различных фракциях лейкоцитов периферической крови у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом // *Вопросы биол., мед., фармац. химии.* — 1998. — № 2. — С. 29-32.

5. Лузиков В. Н. Контроль качества: белки и органеллы // *Биохимия.* — 2002. — Т. 67, вып. 2. — С. 205-219.

6. Цисельский Ю. В. Патофизиологическое обоснование основных методов лечения диабетической ретинопатии и ее следствий (обзор литературы) // *Эндокринология.* — 2005. — Т. 10, № 2. — С. 224-237.

7. Шенкман Б. З. Бактериальные эндотоксины и медиаторные системы макроорганизма // *Усп. совр. биол.* — 1991. — Т. 111, вып. 3. — С. 400-415.

8. Авдеева М. Г., Шубич М. Г. Патогенетические механизмы инициации синдрома системного воспалительного ответа // *Клин. лабор. диагностика.* — 2003. — № 6. — С. 3-10.

9. Яковлев М. Ю. Элементы эндотоксикологической теории физиологии и патологии человека // *Физиол. человека.* — 2003. — Т. 29, № 4. — С. 98-109.

10. Левицкий А. П. Физиологическая микробная система полости рта // *Вісн. стоматології.* — 2007. — № 1. — С. 3-8.

11. Paul A. T., Gohil V. M., Bhutani K. K. Modulating TNF- α signaling with natural products // *Drug Discovery Today.* — 2006. — Vol. 11, N 15/16. — P. 725-732.

12. Чугунова Л. Г., Дубинина И. И. Показатели перекисного окисления липидов и активность лизосомальных ферментов у больных сахарным диабетом // *Пробл. эндокринологии.* — 2006. — № 5. — С. 9-11.

13. Веремеенко К. Н., Голобородько О. П., Кизим А. И. Протеолиз в норме и при патологии. — К.: Здоров'я, 1988. — 200 с.

14. Gibson G. R., Roberfroid M. B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics // *J. of Nutrition.* — 1995. — Vol. 125. — P. 1401-1412.

15. Шевелева С. А. Пробиотики и пребиотики и пробиотические продукты. Современное состояние вопроса // *Вопросы питания.* — 1999. — № 2. — С. 32-40.

16. Inulin and oligofructose as dietary fiber: A review of the evidence / G. Flamm, W. Glinsmann, D. Kritchevsky et al. // *Crit Rev. Food Sci. and Nutr.* — 2001. — Vol. 41, N 5. — P. 353-362.

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

18. Левицкий А. П. Пищеварительные ферменты слюнных желез: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. — Одесса, 1974. — 53 с.

19. Стефанов А. В. Получение и свойства ингибитора эластазы из подчелюстных слюнных желез собаки: Дис. ... канд. мед. наук. — Одесса, 1974. — 167 с.

UDC 616.379-008.64-[092.9]-085.357:577.175.734

А. П. Левицкий, Ю. В. Цисельский

ВПЛИВ ІНУЛІНУ НА СТАН ПРОТЕОЛІЗУ У ЩУРІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ДІАБЕТУ

У 20 білих щурів віком 6–8 міс спричинювали цукровий діабет (ЦД) введенням внутрішньочервно 40 мг/кг стрептозоточину (С). Через 10 і 25 днів після введення С досліджували активність протеаз (за розщепленням казеїну при рН 7,6) у гомогенатах печінки, підшлункової залози, а також у сироватці крові.

Двадцять інших щурів з 2-го дня після введення С одержували *per os* препарат інуліну з коренів цикорію дозою 2 г/кг. Встановлено, що розвиток ЦД на 10-й день знижує протеолітичну активність у підшлунковій залозі та збільшує у печінці. Через 25 днів активність протеази у підшлунковій залозі повертається до норми, а в печінці знижується майже в 2 рази. Введення інуліну запобігає зниженню рівня активності протеаз у підшлунковій залозі та збільшенню цієї активності в печінці.

Активність протеаз у сироватці крові щурів на 25-й день ЦД зростає майже в 6 разів. Інулін мало впливає на цю активність.

Ключові слова: діабет, стрептозоточин, інулін, протеоліз.

UDC 616.379-008.64-[092.9]-085.357:577.175.734

A. P. Levitskiy, Yu. V. Tsyselskiy

THE INFLUENCE OF INULIN UPON THE STATE OF PROTEOLYSIS IN RATS WITH EXPERIMENTAL DIABETES

Diabetes mellitus (DM) was caused in 20 white rats at the age of 6–8 months by the intraperitoneal introduction of 40 mg/kg of streptozotocyn (C). In 10 and 25 days after the introduction of C the activity of proteases (by caseolysis at pH 7,6) in homogenates of liver, pancreas as well as in blood serum, was studied.

Twenty other rats since the 2nd day after the introduction of C have received the preparation of inulin from chicory roots by 2 g/kg *per os*. It was determined that the development of DM reduces the proteolytic activity in pancreas and increases it in the liver. In 25 days the activity of protease normalizes in the pancreas, and almost twice decreased in the liver. The introduction of inulin prevents the decrease in level of proteases activity in pancreas and its rise in the liver.

The activity of proteases in blood serum in rats by the 25th day of DM grows almost 6 times as much. Inulin influences this activity slightly.

Key words: diabetes, streptozotocyn, inulin, proteolysis.

ДОСЛІДЖЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ НЕЙТРОФІЛЬНИХ ГРАНУЛОЦИТІВ МЕТОДОМ ЛЕКТИНІНДУКОВАНОЇ АГРЕГАЦІЇ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

Львівський національний університет ім. Івана Франка

На основі оцінки морфофункціонального стану білих клітин крові можна прогнозувати їхню поведінку в мікросудинному руслі. За допомогою рецепторного апарата на цитоплазматичній мембрані відбувається реалізація функціональної активності нейтрофільних гранулоцитів (НГ). Згідно з даними літератури [1], НГ характеризуються бактерицидною, цитостатичною, цитолітичною і протівірусною активністю, синтезують інтерферон, лейкотрієни, простагландини, допомагають іншим клітинам проявляти килерну дію, виступають посередниками при різноманітних клітинно-клітинних взаємодіях і гуморальних реакціях. По суті, НГ — це регуляторні клітини, які можна назвати одноклітинними залозами, що синтезують високо- і низькомолекулярні пептиди, беруть участь у каскадних механізмах регуляції не лише імуногенезу, але й інших систем, відповідають за підтримку сталого внутрішнього середовища організму [1].

Оксид азоту (NO) є багатофункціональною молекулою, яка регулює тонус судин, міжклітинну комунікацію, імунну цитотоксичність, секрецію медіаторів і гормонів. Без сумніву, NO може претендувати на роль одного з основних месенджерів НГ при реалізації функціональних властивостей цих клітин. Морфофункціональна відповідь клітин-мішеней на дію NO

багатогранна і в значній мірі залежить від їхнього фенотипу, кількості оксиду азоту в клітині, редокс-стану самого NO і від оточуючих його молекул. До білків-мішеней NO відносять мембранні рецептори, іонні канали, скоротливі структури цитоскелета (актин), ферменти та білки, які беруть участь у проведенні сигналів (протеїнкіназа C, RAS-білки, транскрипційні фактори) [2]. Оксид азоту здатний інгібувати адгезію лейкоцитів до судинної стінки, впливати на синтез факторів росту та проявляти антимітогенну й антипроліферативну дію, що може призвести до зниження рівня імунного захисту організму [3].

Оксид азоту — потенційно токсична молекула, широко задіяна в організмі не лише в різноманітних фізіологічних, але і патофізіологічних процесах: гіпертензії, раку, серцевій недостатності, цукровому діабеті (ЦД), атеросклерозі, тромбозах та інших [2]. Модифіковані цукри, які з'являються в плазмі крові при ЦД 1-го типу, зв'язуються з відповідними глікопротеїновими рецепторами лейкоцитів крові, маскуючи, таким чином, доступність цих рецепторів. Модифікацію мембранних компонентів можуть викликати активні форми кисню (АФК), які утворюються у великій кількості при досліджуваній патології в НГ у результаті підвищення активності протеїнкіна-

зи C, NAD(P)H-оксидази, мілопероксидази та NO-синтази [4; 5]. Перерозподіл глікокон'югатів на мембрані НГ при ЦД 1-го типу зумовлює певні морфологічні зміни поверхні цих клітин, що може призвести до порушення їхньої функціональної активності й ускладнення клінічного перебігу захворювання [5]. Оскільки майже всі рецептори на поверхні цитоплазматичної мембрани — глікопротеїни, для ідентифікації та дослідження цих рецепторних структур доцільно використовувати лектини [6].

Лектини — це особлива група білків, здатних специфічно розпізнавати та зворотно зв'язувати цукри, а також їхні похідні в складі субклітинних структур. Вуглевод-зв'язуюча активність лектинів пов'язана зі специфічним білковим модулем усередині лектинового поліпептиду — доменом вуглеводного розпізнавання. Лектин зв'язує вуглевод за класичною схемою приєднання субстрату в активному центрі ензиму або аналогічно тому, як взаємодіє антиген з антитілом. Лектини — це важливі біохімічні інструменти при вивченні процесів глікування та деглікування, визначенні глікопротеїнової природи мембранних рецепторів для гормонів, факторів росту, нейротрансмітерів, ферментів, а також у виявленні біологічних особливостей структурних змін глікокон'югатів при патологічних ста-

нах людини [7]. Таким чином, лектини можуть бути молекулярними зондами виявлення нових антигенних детермінант, які з'являються на поверхні НГ і служать специфічними маркерами при патологіях різного генезу.

У реакції окиснення L-аргініну під впливом індукційної NO-синтази (iNOS), активність якої підвищується в лейкоцитах крові при експериментальному цукровому діабеті (ЕЦД) [4], утворюються два продукти вільнорадикальної природи — оксид азоту та супероксиданіон радикал, які реагують між собою й утворюють пероксинітрил — потужний оксидант і сильний цитотоксичний фактор [2]. Для корекції патологічного стану за умов діабету з метою послаблення токсичної дії вільних радикалів кисню використовується аміногуанідин (AG), який є селективним інгібітором iNOS та інгібітором неферментативного глікозилювання, а також фактором, здатним запобігати посттрансляційній модифікації білків за участі пероксинітриту [8]. З іншого боку, при досліджуваній патології у плазмі крові спостерігається зменшення концентрації основного субстрату NOS у зв'язку з порушенням транспорту і синтезу цієї амінокислоти [9]. Нами попередньо проаналізовано морфофункціональні зміни НГ щурів і встановлено [4], що при введенні L-аргініну пригнічується активність конститутивної NOS і зменшується вміст стабільних метаболітів оксиду азоту (нітритів і нітратів) як у контролі, так і при діабеті.

Тому метою нашої роботи було виявити особливості агрегаційної здатності НГ за умов ЕЦД при використанні лектинів як специфічних молекулярних зондів із відомою селективністю до вуглеводних структур глікокон'югатів, а також дослідити вплив системи L-аргінін — NO на зміни структури мембранних глікопротеїнових рецепторів НГ

при введенні основного субстрату NO-синтази — L-аргініну та селективного інгібітора iNOS — аміногуанідину.

Матеріали та методи дослідження

Експерименти проводили на білих щурах-самцях лінії Вістар масою 120–140 г. Спричинювали ЕЦД у щурів введенням стрептозотозину фірми “Sigma” (США) з розрахунку 7 мг на 100 г маси тіла внутрішньочеревно. Розвиток діабету контролювали за вмістом глюкози в крові, яку визначали глюкозооксидазним методом з використанням набору реактивів “Lachema” (Чехія). Через 72 год з моменту індукції діабету тваринам починали *per os* із питною водою вводити досліджувані речовини: L-аргінін (“Reanal”, Угорщина) в концентрації 1,25 г/л протягом 14 днів та AG (“Sigma”, США) у концентрації 1 г/л протягом 30 днів.

Виділяли НГ з цільної гепаринізованої крові у градієнті густини Gradisol-G (“Aqua-medica”, Польща) згідно з інструкцією фірми-виробника. Після центрифугування клітини двічі відмивали в забуференому фосфатами фізіологічному розчині (рН 7,2–7,4). Життєздатність клітин у тесті з трипановим синім була не меншою 98 %.

Агрегацію НГ визначали стандартним турбодиметричним методом за допомогою лазерного аналізатора агрегації «230 LA Биола» («НПФ Биола», Росія) [5; 6]. Як індуктори агрегації використовували лектини фірми «Лектинотест» (Україна): RCA (лектин рицини) специфічно зв'язується з β ,D-галактозою, WGA (лектин зародків пшениці) — з N-ацетил- α ,D-глюкозаміном і N-ацетилнейраміною (сіловою) кислотою, SBA (лектин сої) — з N-ацетил- α ,D-галактозаміном, LCL (лектин сочевиці) — з α ,D-манозою [7]. Показники агрегації знаходили за агрегаційною кривою. Ступінь агрегації визначали як

максимальний приріст світлопропускання після додавання індуктора і виражали у відсотках, швидкість агрегації — як максимальний нахил кривої світлопропускання після додавання індуктора і виражали у відсотках за 1 хв [6]. Отримані результати обробляли статистично з використанням t-критерію Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

Лектиніндукована агрегація НГ супроводжується утворенням між клітинами молекулярних містків. Їхнє формування стає можливим завдяки наявності на поверхні клітин і взаємодії між собою таких факторів: великої кількості вуглеводів, а також лектинів, які мають два і більше центрів зв'язування відповідних цукрів. Для процесу агрегації важливе значення має також фізико-хімічний стан мембрани клітин [7].

Показники лектиніндукованої агрегації НГ контрольних тварин подані в таблиці. Високі значення ступеня і швидкості агрегації НГ отримані при використанні як індукторів агрегації RCA і WGA. Менш виражені показники агрегаційної здатності НГ спостерігалися при використанні SBA та LCL. Це можна пояснити тим, що на плазматичній мембрані НГ виявляється різна густина рецепторів до перерахованих вище лектинів. Ми припускаємо, що на поверхні досліджуваних клітин рецептори, тропні до RCA, можуть бути представлені неперервними шарами, до WGA — розміщені у вигляді кластерів, а до SBA та LCL — спостерігаються зрідка на незначній частині клітини.

Низькі значення ступеня і швидкості агрегації НГ, отримані при використанні індуктором агрегації LCL, можна пояснити різницею в просторовій структурі вуглеводвмісних біополімерів. Лектин сочевиці зі значно вищою афінністю взає-

Показники лектиніндукованої агрегації
нейтрофільних гранулоцитів контрольних щурів і тварин
з експериментальним цукровим діабетом, $M \pm m$; $n = 8-10$

Групи тварин	Ступінь агрегації, %		Швидкість агрегації, %/хв	
	Контрольні щури	ЕЦД	Контрольні щури	ЕЦД
LCL				
Без введення	7,75±0,74	10,92±1,06*	1,13±0,12	1,47±0,16
L-аргінін	2,33±0,76*	3,0±0,1**	0,55±0,10*	0,69±0,07**
AG	3,0±0,5*	4,0±1,0**	0,30±0,02*	1,21±0,26
SBA				
Без введення	7,0±0,6	5,0±0,4*	0,82±0,10	4,18±0,57*
L-аргінін	1,67±0,29*	3,00±0,48**	1,18±0,35	1,10±0,14**
AG	4,87±0,60*	4,75±0,55	1,10±0,17	0,97±0,12**
WGA				
Без введення	21,8±3,5	43,1±4,7*	4,31±1,06	10,5±1,9*
L-аргінін	15,7±4,2	28,10±3,38**	8,25±0,50*	10,5±1,5
AG	37,08±4,60*	25,1±2,3**	18,50±1,34*	14,9±1,8
RCA				
Без введення	69,86±6,17	71,0±8,3	27,76±5,04	24,63±4,33
L-аргінін	70,90±2,17	75,8±7,7	21,10±3,00	23,7±2,5
AG	75,50±3,60	70,2±7,5	27,86±2,80	27,3±3,1

Примітка. * — різниця вірогідна порівняно з контролем ($P < 0,05$); ** — різниця вірогідна порівняно зі стрептозотоциновим діабетом ($P < 0,05$).

модіє з розгалуженими олігосахаридами, які мають триманозний кор і залишок α -L-фукози, з'єднаний з β -N-ацетил-D-глюкозаміном у глікопротеїнах [7]. Наведені дані свідчать про те, що на мембрані НГ контрольних тварин знаходяться глікопротеїнові рецептори, які містять незначну кількість вуглеводних ланцюгів зазначеної просторової структури.

У тварин, хворих на ЦД, за умов дії LCL ступінь агрегації НГ зростає на 41 % порівняно з контрольними щурами (див. таблицю). Оскільки D-манозо-специфічний лектин сочевиці має вищу авідність до апоптичних клітин [7], то можна припустити, що за умов ЕЦД у НГ значно швидше реалізується апоптична програма, що може бути результатом надсинтезу NO високоактивною iNOS [4].

Аналіз LCL-індукованої агрегації НГ продемонстрував, що введення L-аргініну й AG спричинило зниження досліджу-

ваних показників агрегації як у контролі, так і при ЕЦД. У контрольній групі тварин, яким вводили досліджувані речовини, привертає увагу зменшення ступеня агрегації в 3,3 разу та швидкості агрегації в 2 рази порівняно з контролем (див. таблицю). Встановлено, що у щурів з ЕЦД на фоні впливу L-аргініну зменшується ступінь (у 3,6 разу) та швидкість (у 2,1 разу) агрегації порівняно з показниками при стрептозотоциновому діабеті (див. таблицю). За умов ЕЦД при введенні AG ми спостерігали зміни лише показника ступеня агрегації. Отже, як у контрольних тварин, так і при ЕЦД під впливом L-аргініну й AG у структурі глікопротеїнових рецепторів НГ відбулося зменшення вмісту або інтерналізація рецепторів із α ,D-манозо-специфічними вуглеводними детермінантами — маркерами апоптичних клітин. Селективний інгібітор iNOS та основний субстрат синтази оксиду азоту

призводили до суттєвого зниження процесу апоптозу як у контролі, так і при ЕЦД у зв'язку зі зниженням цитотоксичного впливу NO [8]. Таким чином, при введенні різних факторів ми отримали однаковий ефект, який можна пояснити такими механізмами. На фоні введення L-аргініну за умов стрептозотоцинового діабету в лейкоцитах зменшується вміст нітрит- і нітрат-аніонів, що є результатом зниження рівня оксиду азоту і, як наслідок, активності NO-синтази [4]. Пригнічення NO-синтазної активності може здійснюватися за принципом негативного зворотного зв'язку в умовах підвищеної концентрації кінцевого продукту, адже NO зв'язується з гемом ферменту і цим самим пригнічує його активність або обмежує димеризацію індукційної ізоформи [10]. Отже, інгібування досліджуваного ензиму відбувається не його субстратом — аргініном, а лише продуктом цієї ферментативної реакції. Послаблення токсичної та проапоптичної дії оксиду азоту в лейкоцитах крові щурів на фоні введення AG можна пояснити значним зниженням продукції NO iNO-синтазою [8].

При ЕЦД у відповідь на дію SBA дещо знижується ступінь агрегації (у 1,5 рази порівняно з контрольними значеннями) та істотно зростає швидкість агрегації (у 5 разів) НГ (див. таблицю), що вказує на виражений перерозподіл на поверхні клітин N-ацетил- α ,D-галактозаміновмісних глікокон'югатів. Отримані результати при взаємодії з лектином сої свідчать про можливий запальний процес в організмі тварин, хворих на ЦД, оскільки відомо, що за умов розвитку запального процесу на поверхні плазматичної мембрани лейкоцитів периферичної крові зростає кількість D-галактозаміноспецифічних глікопротеїнів [7].

У контролі під впливом L-аргініну й AG взаємодія НГ із

лектином сої характеризувалася зменшенням ступеня агрегації та часу досягнення показників агрегації (див. таблицю). Аналізуючи динаміку змін впливу SBA на НГ щурів з ЕЦД (див. таблицю), слід відзначити, що L-аргінін і AG виявляли значний ефект на агрегаційну здатність досліджуваних клітин: знижувалися ступінь і швидкість агрегації порівняно з діабетом. Отже, тривале введення досліджуваних речовин призводило до зменшення показників SBA-індукованої агрегації та відповідно до зміни рівня експонування рецепторів НГ із даною вуглеводною специфічністю як у контрольних тварин, так і в щурів із стрептозотоциновим діабетом. Вважається, що зміна експонування рецепторів із D-галактозними вуглеводними детермінантами на білих клітинах крові може бути пов'язана з певною стадією зрілості цих клітин та їх функціональним станом [4; 7]. Рецептори, що зв'язують SBA, характерні для зрілих мієлоїдних клітин, але не для клітин низького рівня диференціації у гранулоцитарному ростку [7]. Однією з основних функцій NO в лейкоцитах крові є збалансування ефектів проліферації та елімінації клітин. На фоні введення L-аргініну й AG у поліморфноядерних лейкоцитах периферичної крові щурів знижується концентрація азотвмісних сполук [4], що призводить до інгібування антимітогенних і антипроліферативних властивостей оксиду азоту. Тому ми припускаємо, що за умов впливу досліджуваних речовин у контролі та при ЕЦД порушується нормальне дозрівання НГ, яке проявляється у незавершеності процесів глікозилювання мембранних білків, внаслідок чого в судинному руслі з'являються попередники, що несуть знижену кількість рецепторів до лектину сої — маркера зрілих клітин.

За умов ЕЦД при використанні індуктором агрегації WGA

ступінь і швидкість агрегації нейтрофілів зростають відповідно в 2 та 2,4 рази порівняно з контрольними значеннями (див. таблицю), що вказує на підвищення рівня експонування на поверхні клітин комплементарних для цього лектину лігандів. Є дані про те [7], що N-ацетил- β ,D-глюкозамін і N-ацетилнейрамінова кислота часто відіграють роль маскуючих агентів антигенів і різноманітних специфічних рецепторів на поверхні клітин. В окремих роботах вказується [6], що WGA може інгібувати хемотаксис НГ у відповідь на дію fMLP (формілет-лей-фен). Модифікація сіалових кислот, яка може траплятися на слизових оболонках ссавців (наприклад, 9-O-ацетилювання), запобігає взаємодії з деякими лектинами патогенів [7]. Тому було зроблено припущення, що така модифікація у місцях локалізації сіалогліканів відіграє специфічну захисну роль. Отже, отримані результати свідчать про важливе значення рецепторів, чутливих до WGA, у забезпеченні певного рівня функціонального стану НГ, тобто про їхню значну активність при ЕЦД.

Зміна концентрації оксиду азоту мала різноспрямований вплив лише на рецептори, тропні до WGA. Введення L-аргініну контрольним тваринам спричинювало зростання швидкості WGA-індукованої агрегації в 2 рази порівняно з нормою (див. таблицю), а в НГ щурів з ЕЦД — зниження ступеня агрегації на 35 % порівняно з показниками при діабеті (див. таблицю). Такі результати можуть вказувати на те, що в структурі глікопротеїнових рецепторів НГ тварин із діабетом при введенні аргініну збільшилася кількість N-ацетилнейрамінової кислоти, її α - і β -кетозо- та сіаліллактозопохідних, а також метильованих ефірів N-ацетилнейрамінової кислоти. Перераховані вуглеводні детермінанти зв'язуються з WGA, але їхня афінність у

4 рази нижча, ніж спорідненість цього лектину до N-ацетил-D-глюкозаміну [7].

У контрольній групі у випадку дії AG відбувається зростання показників, що характеризують WGA-індуковану агрегацію (див. таблицю). Збільшення клітин, що несуть специфічні рецептори до лектину зародків пшениці, на фоні введення AG пов'язане з порушенням процесу сіалювання мембранних вуглеводних структур. Можна припустити, що у щурів контрольної групи низька концентрація основ Шиффа та продуктів Амадорі порівняно з хворими тваринами, тому мішенню дії AG у здорових тварин виступали інші молекулярні об'єкти. На відміну від контролю, у тварин з ЕЦД при введенні досліджуваного інгібітора такої тенденції не спостерігалось. При патології AG спричинював зниження ступеня агрегації на 42 % порівняно з діабетом (див. таблицю). Відомо, що продукти неферментативного глікозилювання білків крові, які накопичуються при гіперглікемії, зв'язують NO і таким чином перешкоджають нормальному функціонуванню механізмів автокринної дії оксиду азоту. Крім того, глікозилювані білки легше піддаються модифікації пероксинітритом [8]. Отже, у щурів з ЕЦД вплив AG був спрямований на нормалізацію фізіологічного рівня оксиду азоту, підвищення активності ферментів антиоксидантного захисту, гальмування посттрансляційного нітрозилування білків пероксинітритом [8] та на припинення реакції неферментативного глікозилювання.

У щурів із стрептозотоциновим діабетом не виявлено вірогідних змін за показниками агрегаційної здатності НГ при використанні RCA індуктором агрегації (див. таблицю). Лектин рицини може взаємодіяти не лише з глікопротеїнами, але і з гліколіпідами, які містять у своєму складі залишки лактози

і галактози [7]. Окрім того, RCA здатний розпізнавати β -галактозил-(1-4/1-3)-N-ацетилглюкозамін і подібні залишки на нередукуючих кінцях або всередині вуглеводних ланцюгів. Така відносна вуглеводна специфічність даного лектину зумовлює високі значення показників агрегації як у контролі, так і при діабеті.

Показники RCA-індукованої агрегації нейтрофілів на фоні введення L-аргініну й AG залишалися без вірогідних змін в обох групах порівняння (див. таблицю).

Протекторний вплив L-аргініну в клітинах лейкоцитарного ряду може виявлятися також шляхом зниження інтенсивності перекисного окиснення ліпідів і зв'язування активних форм кисню [9], які за умов ЕЦД мають виражені цитотоксичні ефекти. У разі застосування AG протекторний механізм відрізняється від вищерозглянутої дії L-аргініну. Виражений захисний вплив має AG на лейкоцити периферичної крові при ЕЦД, спричиняючи значне зниження активності iNOS, яка проявляє свої функції в основному за критичних умов. Це, в свою чергу, дозволяє NO виступати фізіологічним регулятором, а не цитотоксичним агентом [2]. Таким чином, AG може коригувати па-

тологічний стан при діабеті шляхом послаблення токсичної дії вільних радикалів кисню й азоту та високореакційноздатних речовин.

Висновки

Вивчення розподілу рецепторів до лектинів показало, що при ЕЦД збільшується вміст НГ, мембранні глікопротеїни яких несуть D-манозу, N-ацетил- β ,D-глюкозамін і N-ацетилнейрамінову кислоту, і зменшується кількість НГ, що експонують D-галактозовмісні вуглеводні детермінанти. Можна стверджувати, що система L-аргінін / NO має модулюючий вплив на лектиніндуковану агрегацію НГ у кожній із груп спостереження, що може бути опосередковане структурними перебудовами, у результаті яких формуються глікопротеїнові рецептори зі зміненими вуглеводними детермінантами.

ЛІТЕРАТУРА

1. Блиндарь В. Н., Зубрихина Г. Н. Современное представление о роли нейтрофилов в противоопухолевом иммунитете // Клини. лаб. диагностика. — 2005. — № 8. — С. 51-53.
2. Биохимические основы патологических процессов / Под ред. Е. С. Северина. — М.: Медицина, 2000. — 300 с.
3. Сенько Л. Н., Зозуля Ю. А. Роль оксида азота в патогенезе глиом // Эксперим. онкология. — 2000. — № 22. — С. 246-250.

перим. онкология. — 2000. — № 22. — С. 246-250.

4. Бродяк І. В., Сибірна Н. О. Вплив L-аргініну на активність NO-синтази та процес окисної модифікації білків при стрептозотоциновому діабеті у щурів // Експерим. та кліні. фізіологія і біохімія. — 2005. — № 4. — С. 23-28.

5. Сибірна Н. О., Бродяк І. В., Барська М. Л. Лектиніндукована агрегація нейтрофільних гранулоцитів у хворих на цукровий діабет 1 типу // Лаб. діагностика. — 2004. — № 3. — С. 57-61.

6. Воскобой І. В., Киричук В. Ф., Ребров А. П. Лектиніндуцированная агрегация нейтрофильных гранулоцитов у больных нестабильной стенокардией // Клини. лаб. диагностика. — 2002. — № 6. — С. 23-34.

7. Антонюк В. О. Лектини та їх сировинні джерела. — Львів, 2005. — 554 с.

8. Бродяк І. В., Сибірна Н. О. Вплив аміногуанідину на процес окисної модифікації білків за умов експериментального цукрового діабету у щурів // Укр. біохім. журнал. — 2006. — Т. 78, № 5. — С. 114-119.

9. Вплив L-аргініну на функціональну активність ендотелію за умов експериментального цукрового діабету / В. Ф. Сагач, О. Д. Присяжна, М. М. Ткаченко, А. В. Коцюруба // Фізіол. журнал. — 2005. — Т. 51, № 2. — С. 3-7.

10. Покровский В. И., Виноградов Н. А. Оксид азота, его физиологические и патофизиологические свойства // Тер. архив. — 2005. — № 1. — С. 82-87.

УДК [599.323.4:616.379-008.64+616-008.853:577.112.85]: 546.172.6

Н. О. Сибірна, І. В. Бродяк
ДОСЛІДЖЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ НЕЙТРОФІЛЬНИХ ГРАНУЛОЦИТІВ МЕТОДОМ ЛЕКТИНІНДУКОВАНОЇ АГРЕГАЦІЇ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

Проаналізовано спектр даних про вплив L-аргініну й аміногуанідину на показники лектиніндукованої агрегації нейтрофілів крові щурів за умов стрептозотоцинового діабету.

Показано, що за умов патології на мембранах нейтрофільних гранулоцитів переважають глікопротеїни, які як вуглеводні детермінанти містять D-манозу, N-ацетил- β ,D-глюкозамін і N-ацетилнейрамінову кислоту, а знижується експонування D-галактозовмісних глікокон'югатів.

Продемонстровано модулюючу дію системи L-аргінін — NO на структурно-функціональні перебудови рецепторного апарату досліджуваних нейтрофілів крові.

Ключові слова: нейтрофіли, лектини, оксид азоту, експериментальний діабет.

UDC [599.323.4:616.379-008.64+616-008.853:577.112.85]: 546.172.6

N. O. Sybirna, I. V. Brodyak
STUDY OF FUNCTIONAL STATE OF NEUTROPHILS BY LECTIN-INDUCED AGGREGATION METHOD UNDER EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS

The spectrum of data concerning the influence of L-arginine and aminoguanidine upon the data of rats' neutrophil of lectine-induced aggregation under streptozotocine diabetes mellitus has been obtained and analyzed.

It has been shown that under pathological conditions on neutrophilic granulocytes membranes glycoproteins having the following hydrocarbon determinants: α ,D-mannose, N-acetyl- β ,D-glucosamine and N-acetylneuraminic acid prevail, but expression of β ,D-galactose-containing receptors decreases.

The modeling action of L-arginine — NO system on structural and functional changes of investigated neutrophils receptor apparatus has been demonstrated.

Key words: neutrophils, lectins, nitrogen oxide, experimental diabetes mellitus.

АНТИОКСИДАНТНА ВЛАСТИВІСТЬ ПРЕПАРАТІВ КВЕРЦЕТИНУ РЕАЛІЗУЄ ЇХ ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРНУ ДІЮ

Дніпропетровська державна медична академія

Відомо, що ураження мозку, які служать основними мішенями для дії нейропротекторних препаратів, пов'язані з первинними розладами окисного, енергетичного та білкового метаболізму нервових клітин. Однією з найважливіших ланок у розвитку ішемічного ушкодження тканин мозку є окисний стрес. Головний мозок є високочутливим органом до вільнорадикального окиснення внаслідок того, що його мембранні структури багаті поліненасиченими жирними кислотами. У той же час у мозку, порівняно з іншими органами й тканинами, активність антиоксидантної системи нижча [1]. У нормі антиоксидантна система урівнює дії прооксидантної. В умовах ішемічного ушкодження рівновага зміщується у бік збільшення функцій останньої: відбувається нагромадження окиснених ліпідів і білків, що вміщують карбоніли й інші модифіковані групи, а також фрагменти окиснених нуклеотидів, що в кінцевому результаті призводить до загибелі клітини [2; 3]. Для корекції цих порушень застосовують багато лікарських засобів.

Сучасна концепція нейропротекції за умов гострого порушення мозкового кровотоку (ГПМК) спрямована на використання препаратів з комплексним впливом на кілька ланок патобіохімічного каскаду. Важливою властивістю сучасних церебропротекторів поряд із протиішемічною дією повинна бути

наявність антиоксидантного ефекту [4], тому найефективнішими нині вважають засоби з групи антиоксидантів і біофлавоноїдів, здатні інгібувати вільнорадикальні реакції, що активують процеси перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та окисної модифікації білка (ОМБ). Характерним представником цієї найбільш вивченої групи біологічно-активних речовин є кверцетин. Особливої уваги заслуговують його антиоксидантні, протизапальні, імуномодуляторні, ноотропні та інші властивості на фоні дуже низької токсичності [5].

Тривалий час використання корисних фармакологічних властивостей кверцетину обмежувалося низькою біодоступністю, спричиною поганою розчинністю у біологічних рідинах організму. Для підвищення розчинності та біодоступності було створено нові лікарські форми: ліпосомальний кверцетин (препарат «Ліпофлафон») і комплекс кверцетину з полівінілпіролідом (препарат «Корвітин»).

Метою даної роботи було експериментальне визначення впливу препаратів кверцетину (двох різних форм) на стан ПОЛ та ОМБ в умовах ГПМК як можливого механізму нейропротекторної дії.

Матеріали та методи дослідження

Під час досліджень використовували ліпосомальну форму

кверцетину «Ліпофлафон» (виробництва «Біолек», Харків) і водорозчинну форму «Корвітин» (виробництва БХФЗ, Київ) дозою 5 мг/кг у перерахунку на кверцетин. Також вивчали препарат «Ліпін», який є «пустими» фосфатидилхоліновими ліпосомами.

Дослідження проводили на 50 білих щурах масою 180–220 г, поділених на 5 груп: 1-ша група — інтактні щури; 2-га — контрольна, тварини з ГПМК, яким вводили фізрозчин внутрішньоочеревинно; 3-тя — тварини з ГПМК, яким вводили «Ліпофлафон»; 4-та — щури з ГПМК, які отримували «Корвітин»; 5-та — тварини з ГПМК, що одержували «Ліпін». Препарати вводили внутрішньоочеревинно зазначеними дозами щодня протягом 4 днів. Моделювали ГПМК у наркотизованих (етамінал-натрію 40 мг/кг) щурів шляхом білатеральної перев'язки загальних сонних артерій. Експериментальних тварин на 4-ту добу після операції декапітували під наркозом, виділяли головний мозок. Термін виведення тварин з експерименту, за даними літератури [6], вважається критичним періодом ГПМК, оскільки супроводжується найбільшими змінами у показниках оксидантно-антиоксидантного гомеостазу й енергетичного забезпечення в клітинах ішемізованого мозку. Для досліджень використовували лобні частки кори. Тканини мозку гомогенізували на холоді в сольовому ізо-

тонічному середовищі (0,15 M KCl) при температурі +4 °C.

Інтенсивність ПОЛ визначали за вмістом початкових (дієнові кон'югати — ДК) та кінцевих (ТБК-активні — МДА) продуктів ліпідперекиснення [7; 8]. Стан антиоксидантної системи захисту організму в заданих умовах експерименту оцінювали за допомогою визначення активності ключових ферментів — супероксиддисмутази (СОД) і каталази [9; 10]. Показники ОМБ у тканинах головного мозку розраховували методом В. Halliwell [11] за вмістом альдегідфенілгідрозонів (АФГ) і карбоксилфенілгідрозонів (КФГ).

Статистичну обробку даних проводили за параметричним t-критерієм Стьюдента за допомогою програми "Biostat" та MS Excel.

Результати дослідження та їх обговорення

Наші експериментальні дані показали, що ГПМК, спричинене білатеральною перев'язкою загальних сонних артерій, супроводжується значною активацією ПОЛ та ОМБ у клітинах головного мозку ішемізованих півкуль. Про це свідчить зростання концентрації продуктів процесів ПОЛ — ДК і МДА на 115,7 і 113,5 % відповідно, а також продуктів ОМБ — АФГ у 2,83 разу та КФГ — у 3,9 разу відносно інтактних тварин (табл. 1, 2).

Водночас на фоні активації процесів ПОЛ спостерігається зниження активності ферментів антиоксидантного захисту СОД і каталази — їх активність відносно інтактних тварин зменшується на 84,95 і 71,82 % (P<0,05). Виявлені зміни в оксидантно-антиоксидантному гомеостазі в головному мозку при ГПМК збігаються з даними інших дослідників [6; 11; 12].

Експериментальна терапія ГПМК у щурів за допомогою досліджуваних препаратів спри-

Таблиця 1

Вплив ліпофлавану, ліпіну, корвітину на активність антиоксидантних ферментів і вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів у головному мозку тварин на 4-ту добу після гострого порушення мозкового кровоотоку

Група тварин	СОД, ум. од./мг білка/хв	Каталаза, мкат/мг білка/хв	ДК, мкм/г тканини	МДА, мкм/г тканини
Інтактні тварини	240,50±3,59	9,58±0,36	1,15±0,01	0,52±0,01
Тварини з ГПМК (контрольна група)	36,20±5,62**	2,70±0,10**	2,48±0,06**	1,11±0,06**
Тварини з ГПМК + ліпофлаван	143,90±3,31*	6,83±0,13*	1,46±0,01*	0,68±0,01*
Тварини з ГПМК + ліпін	68,50±3,70	3,28±0,19	2,02±0,04	0,96±0,02
Тварини з ГПМК + корвітин	119,30±1,71*	4,92±0,20	1,68±0,01*	0,78±0,01*

Примітка. В табл. 1 і 2: * — P<0,05 відносно контролю; ** — P<0,05 відносно інтактної групи.

Таблиця 2

Вплив препаратів кверцетину та ліпіну на окисну модифікацію білка в головному мозку тварин на 4-ту добу після гострого порушення мозкового кровообігу

Група тварин	Продукти ОМБ, ум.од./г білка	
	АФГ (270 нм)	КФГ (363 нм)
Інтактні тварини	5,93±0,29	7,71±0,3
Тварини з ГПМК (контрольна група)	16,8±0,6**	27,66±1,20**
Тварини з ГПМК + ліпофлаван	10,00±0,23*	11,83±0,39*
Тварини з ГПМК + ліпін	13,8±0,4	22,10±0,64
Тварини з ГПМК + корвітин	10,70±0,26*	13,50±0,72*

чинювала неоднакове пригнічення процесів ліпопероксидації.

Так, на фоні дії «Корвітину» на 4-ту добу експерименту відзначалося вірогідне зниження рівня первинних і кінцевих продуктів ПОЛ відповідно на 32,3 та 29,7 % відносно контрольної групи (P<0,05). При цьому помітно зросла активність антиоксидантних ферментів СОД і каталази на 229,5 і 82,2 % відносно групи нелікованих тварин (P<0,05). Паралельно з цим спостерігалось зменшення вмісту продуктів ОМБ на 36,3 % за показником АФГ і на 51,2 % за показником КФГ (P<0,05).

Цікавим виявився вплив препарату «Ліпін» (з урахуванням того, що це лише «пусті» фосфатидилхолінові ліпосоми), а саме: антиоксидантний ефект. Під його впливом на 4-ту добу після моделювання ГПМК знизився вміст ДК на 18,5 % при підвищенні активності ферменту СОД на 89,2 % (P<0,05), також відбулося зниження найбільш нейротоксичного продукту ОМБ — КФГ на 20,1 %.

Фармакологічна корекція ГПМК у тварин за допомогою «Ліпофлавану» на 4-ту добу спричинила пригнічення процесів ліпопероксидації та окисної мо-

дифікації білка (див. табл. 1, 2). Зареєстровано вірогідне зниження вмісту таких цитотоксичних продуктів, як ДК і МДА на 41,13 і 38,74 % ($P < 0,05$) відносно контрольної групи тварин, а також зменшення кількості АФГ і КФГ на 40,5 та 57,3 % ($P < 0,05$) відповідно. Позитивний вплив «Ліпофлавоно» на антиоксидантну систему головного мозку виражався підвищенням активності основних антиоксидантних ферментів: СОД у 3,9 разу та каталази у 2,5 разу (див. табл. 1).

Оцінюючи результати дослідження, можна зробити висновок про те, що препарати кверцетину та ліпін при 4-денному введенні в організм щурів із ГПМК проявляють антиоксидантні властивості. Про це свідчить їх здатність гальмувати в тканинах ішемізованих півкуль рівень продуктів ПОЛ та ОМБ при одночасному підвищенні активності ферментів антиоксидантної системи. При цьому препарат «Ліпофлавоно» діє більш ефективно, ніж «Корвітин» і «Ліпін». Здатність сповільнювати окисну модифікацію білкових макромолекул головного мозку, гальмувати процеси ліпопероксидації мембран нейронів і зменшувати ступінь інгібування активності фер-

ментів антиоксидантного захисту — це один із можливих механізмів нейропротекторної дії «Ліпофлавоно».

Висновки

1. Спричинене білатеральною перев'язкою загальних сонних артерій ГПМК супроводжується значною активацією ПОЛ та ОМБ у клітинах головного мозку ішемізованих півкуль.

2. Експериментальна терапія ГПМК препаратами кверцетину спричинила пригнічення процесів ПОЛ та ОМБ.

3. Препарати кверцетину проявляють виражені нейропротекторні властивості, проте більш ефективним є препарат «Ліпофлавоно».

ЛІТЕРАТУРА

1. Дубініна О. Ю. Роль окисного стресу при патологічних станах нервової системи // Мед. хімія. — 2002. — Т. 4, № 4. — С. 5-12.
2. Влияние афобазола на содержание продуктов свободнорадикального окисления и активность каталазы в условиях ишемии головного мозга / И. В. Силкина, Т. А. Зенина, С. Б. Середенин, Р. С. Мирзоян // Эксперим. и клин. фармакология. — 2006. — N 3. — С. 47-50.
3. Арушанян Э. Б. Нетрадиционный подход к оценке механизма специфического действия ноотропных средств

// Там же. — 2005. — Т. 68, № 2. — С. 59-67.

4. Бєлєнічєв І., Сидорова І. Лікування церебральної патології: нові можливості // Ліки України. — 2004. — № 10. — С. 107-108.

5. Василенко Е. О., Ярош О. К. Фармакокінетичний профіль ліпосомального кверцетину в мозковій тканині // Ліки. — 2006. — № 3-4. — С. 72-76.

6. Баушкін І. М. Фармакологічна корекція обмінних процесів при ішемії головного мозку. Експериментально-клінічне дослідження: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — К., 1994. — 28 с.

7. Андрєєва Л. І., Кожемякин Л. А., Кишкун А. А. Модифікація метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой // Лаб. дело. — 1988. — № 11. — С. 41-46.

8. Коган В. С., Орлов О. Н., Прилико Л. Л. Проблема анализа эндогенных продуктов перекисного окисления липидов. — М.: Медицина, 1988. — 287 с.

9. Чевари С., Чаба И., Сеней Й. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и методы ее определения в биологическом материале // Лаб. дело. — 1988. — № 11. — С. 678-681.

10. Королюк М. А. Способ определения активности каталазы // Лаб. дело. — 1988. — № 1. — С. 16-19.

11. Halliwell B. Molecular Biology of free Radicals in Human Diseases. — London: St. Lucia: OICA, 1999. — 410 p.

12. Болдырев А. А., Куклей М. Л. Свободные радикалы в нормальном и ишемизированном мозге // Нейрохирургия. — 1996. — Т. 13. — С. 271-278.

УДК 612.82:547.972.3:615.279

В. Ю. Слесарчук, В. Й. Мамчур

АНТИОКСИДАНТНА ВЛАСТИВІСТЬ ПРЕПАРАТІВ КВЕРЦЕТИНУ РЕАЛІЗУЄ ЇХ ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРНУ ДІЮ

Вивчався вплив препаратів кверцетину — «Ліпофлавоно» (ліпосомальна форма кверцетину), «Корвітину» (водорозчинна форма) і «Ліпін» на стан процесів ПОЛ і ОМБ в умовах гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК). Встановлено, що препарати кверцетину і ліпін при 4-денному введенні дозою 5 мг/кг (у перерахунку на кверцетин) при ГПМК мають антиоксидантні властивості: інгібують процеси ПОЛ і ОМБ при одночасному підвищенні активності ферментів антиоксидантного захисту. Найбільш виражений нейропротекторний ефект виявляє препарат «Ліпофлавоно».

Ключові слова: антиоксиданти, препарати кверцетину, нейропротекція, гостре порушення мозкового кровообігу, перекисне окиснення ліпідів, окиснювальна модифікація білка.

UDC 612.82:547.972.3:615.279

V. Yu. Slesarchuk, V. Y. Mamchur

ANTIOXIDATIVE PROPERTIES OF QUERCETIN PREPARATIONS REALIZES THEIR CEREBRO-PROTECTIVE ACTION

Influencing of quercetin preparations — “Lipoflavone” (liposome form of quercetin), “Corvitine” (water-soluble form) and “Lipine” — at the processes of lipid peroxidation and protein oxidation modification in the conditions of acute violation of cerebral circulation was studied. It is set that quercetin preparations and lipine at 4-day introduction in the dose of 5 mg/kg (in account on Quercetine) at stroke shows antioxidative properties: the inhibition of lipid peroxidation and protein oxidation modification and promotion of antioxidative defense enzymes activity. The most expressed neuroprotective effect was rendered by preparation “Lipoflavone”.

Key words: antioxidants, quercetin preparations, neuroprotection, sharp violation of cerebral circulation of blood, lipid peroxidation, protein oxidation modification.

ВОЗРАСТНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ РОДИТЕЛЕЙ И ОСОБЕННОСТИ ПСИХИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ ПОТОМСТВА В УРБАНИЗИРОВАННЫХ ПОПУЛЯЦИЯХ ВОСТОЧНОЙ УКРАИНЫ

¹Национальный фармацевтический университет, Харьков,

²Харьковский национальный университет им. В. Н. Каразина

Возраст вступления в брак и сопряженный с ним возраст рождения детей — это одни из важнейших генетико-демографических характеристик. Данные показатели определяют способность популяции к воспроизводству, влияют на генетические свойства следующего поколения. На протяжении длительного исторического периода, включая древний мир и средние века, у большинства народов средний возраст вступления в брак и деторождения был очень низким.

Примерно с XV ст. в странах Северной и Западной Европы возникла тенденция повышения возраста вступления в брак, которая существует и в настоящее время [1]. Поздние браки и высокий детородный возраст, как правило, сопряжены с необходимостью прохождения многоступенчатой образовательной лестницы и получением финансовой независимости и стабильности. В западных популяциях возраст, в котором рождается первый ребенок, выше у мужчин и женщин с более высоким уровнем образования. Кроме этой причины, увеличение брачного и детородного возраста обусловлено широким использованием средств контрацепции, активным участием женщин на рынке труда, ростом продолжительности жизни, большим количеством разводов и соответственно желанием иметь детей в повторных браках. Все это относится, в основном, к развитым странам,

для которых характерен так называемый «европейский» тип брачности. Так, в Германии средний возраст мужчин в первом браке составлял 26,6 лет в 1985 г. и 31,8 года — в 2002 г. [2]. В Канаде брачный возраст на конец XX ст. составил 30,1 и 32,6 года для женщин и мужчин соответственно [3].

Ранние браки свойственны менее развитым в экономическом отношении странам. В большинстве стран Азии (Индия, Пакистан, Турция, Иран и др.) и Северной Африки (Марокко, Ливия и др.) возраст вступления в брак низкий. В африканских странах с невысокой средней продолжительностью жизни ранние браки также способствуют поддержанию численности популяции. Так, если средний возраст вступления в брак на острове Ява составляет 17 лет и соответственно примерно такой же средний возраст деторождения, то в США на начало XXI ст. медианный возраст женщины на момент рождения ребенка составил 34,5 года, а в Германии в 1999 г. такой же показатель для мужчины составил 33,1 года [2]. В то же время в истории известны факты, свидетельствующие о понижении брачного и детородного возраста в связи с какими-либо событиями. Так, в Англии в конце XVIII – начале XIX ст. в связи с дефицитом сельских рабочих, созданным промышленной революцией, был отмечен значительный отток молодежи из городов, что и явилось причиной

понижения брачного возраста в селах [4]. В целом более поздний возраст вступления в брак снижает вероятность оставить потомство.

От возраста родителей зависит вероятность рождения детей с наследственными заболеваниями. Известно, что более тяжелые медицинские последствия проявляются у потомков матерей старшей возрастной группы, однако потомство очень молодых матерей также генетически отягощено в большей степени, чем потомство матерей оптимального репродуктивного возраста (20–35 лет). Показано, что у женщин старше 30 лет чаще встречается сахарный диабет [5], гипертензия, негативно влияющие на эмбриогенез, среди их потомства повышен риск сердечных аномалий [6], косолопости, диафрагмальной грыжи, очень низкой и умеренно низкой массы тела при рождении. Риск хромосомных аномалий повышается с возрастом, составляя в среднем 1/500 среди женщин 15–24-летнего возраста и 1/18 среди женщин 45-летнего возраста [7; 8]. Нехромосомные же аномалии развития, в том числе поведенческие девиации, чаще представлены среди женщин старше 35 и моложе 15 лет по сравнению с женщинами оптимального репродуктивного возраста. Так, показано, что дети матерей очень молодого возраста находятся в группе риска по антисоциальному поведению и вступлению в ранние половые

связи [9]. Последствия употребления алкоголя во время беременности более тяжелые для потомства матерей старшего возраста [10]. Некоторые же последствия рождения детей в более позднем возрасте относительно нейтральны. Так, например, показано, что у матерей более старшего возраста потомство имеет более высокий рост [11]. Известно, что частота бесплодия у женщин старших возрастных групп в несколько раз выше, чем у молодых женщин. Коррекция бесплодия среди женщин старшей возрастной группы с использованием альтернативных репродуктивных технологий, включая *in vitro* оплодотворение, нередко приводит к многоплодной беременности, что также является фактором риска для потомства.

До недавнего времени в мире широко изучалась роль возраста матери, но в последние годы растет количество работ по выявлению влияния возрастных особенностей отца на соматическое и психическое здоровье потомства. Ранее считалось, что поздний возраст отца — явление довольно редкое, ассоциированное с финансовой стабильностью, и в качестве примеров приводились такие известные пожилые отцы, как Пабло Пикассо, Чарли Чаплин, а рекордный случай был зафиксирован у мужчины, ставшего отцом в 94 года. В настоящее время массовая мировая тенденция повышения возраста отца не вызывает сомнения. Более поздний возраст отца, как предполагают, связан с большим риском возникновения спорадических мутаций в линиях мужских половых клеток, что является отражением общей неблагоприятной экологической ситуации на земном шаре. При этом в количественном соотношении в сперматогенезе образуется гораздо больше аномальных гамет, чем при овогенезе, где само по себе число яйцеклеток, производимых за репродуктивный период женщиной, ограничено. Показано,

что возраст отца положительно коррелирует с риском развития рака [12], ряда анеуплоидий, в частности, синдрома Дауна [13], ахондроплазии [14], синдрома Аперта [15], болезни Альцгеймера [16], шизофрении [17], аутизма [18], а также отрицательно коррелирует с продолжительностью жизни потомства [19].

Нижняя возрастная граница вступления в брак в большинстве стран мира законодательно ограничена, что теоретически снижает риск рождения потомства у очень молодых родителей. Так, возраст вступления в брак официально разрешен с 20 (для женщин) и 22 лет (для мужчин) в Китае, с 20 лет в Новой Зеландии, Таиланде, с 20 (для мужчин) и с 16 лет (для женщин) в Сенегале, с 18 лет в Австралии, Канаде, Бразилии, Дании, Франции, Германии, Венгрии, Индии, Ирландии, Японии, Нидерландах, Италии, Румынии, США, с 18 (для мужчин) и с 15 лет (для женщин) в Пакистане, с 17 лет в Израиле, с 15 (для мужчин) и 13 лет (для женщин, до 2002 г. с 9 лет) в Иране, хотя в большинстве стран мира с разрешения родителей и по решению суда браки могут заключаться и раньше. Верхняя граница вступления в брак и деторождения у мужчин в биологическом отношении неограничена, у женщин ограничена наступлением менопаузы. В развитых странах мира отрабатываются альтернативные репродуктивные технологии, в частности, *in vitro* оплодотворение с последующей эмбриональной криоконсервацией, предусматривающее сохранение высокого качества генетического материала и в то же время рождение ребенка в позднем возрасте [20].

Брачный и детородный возраст обуславливается как природными, так и социальными факторами. Среди биологических причин можно отметить сроки полового созревания. Этот показатель зависит от этнической принадлежности индивидов, климатических особенно-

стей, в которых существовала популяция. Среди социальных факторов, определяющих возраст вступления в брак, важнейшими становятся экономическое положение, личностные установки, общественные ценности. Установлено, что в группах с более высоким социоэкономическим статусом половое созревание наступает раньше, что объясняется улучшением питания и гигиены. Показано, что для людей с психическими расстройствами более характерны ранние браки, так как они заключаются в силу необдуманных обстоятельств. Им противопоставляют поздние браки, которые у людей с нормальной психикой ассоциируются с финансовой и социальной стабильностью [21]. Тип брака (инбредный или аутбредный) также может быть связан с возрастными характеристиками. Выявлено, что более ранний возраст вступления в брак и обзаведение потомством характерны для близкородственных союзов.

В предыдущих исследованиях нами была определена тенденция к увеличению брачного возраста в популяциях Восточной Украины, причем в более урбанизированных популяциях выраженность этого явления выше [22; 23; 24]. Нами показана также тенденция не только увеличения среднего брачного возраста, но и дисперсии этого показателя, что еще более усугубляет проблему, поскольку в брак вступает все больше лиц как старшего, так и очень молодого возраста. В то же время ранее нами были определены лишь характеристики брачного возраста, а изучение распределения детородного возраста и его особенностей среди того же самого населения не проводилось. Все вышеуказанное свидетельствует об актуальности исследований в Украине связи возрастных особенностей родителей с различными признаками потомства. Особенно важны для Украины подобные исследования в связи с государственной поддержкой

рождаемости в последние годы на фоне серьезных депопуляционных тенденций. Последствия подобной, безусловно, заслуживающей одобрения политики государства сложно прогнозировать без анализа возрастного детородного коридора среди нашего населения, в особенности, если подъем рождаемости будет осуществляться за счет лиц, выходящих за рамки репродуктивного оптимума.

Цель настоящей работы — изучение возрастных особенностей родителей поколения современной академической молодежи популяций Восточной Украины, а также анализ связи возраста отца и матери на момент рождения ребенка с некоторыми когнитивными и личностными признаками потомства.

Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 2020 жителей урбанизированных популяций Восточной Украины, часть которых обследована вместе с родственником либо брачным партнером. Сбор информации проведен согласно этическим требованиям при работе с человеком.

Для оценки личностной тревожности использовался опросник Спилбергера — Ханина

[25], экстраверсии и нейротизма — опросник Айзенка [25], уровня IQ — тест Айзенка [26].

При проведении статистического анализа найдены характеристики распределений (\bar{x} , s , Me). Связь между количественными признаками оценивали с помощью коэффициента корреляции Пирсона (r). Использованы критерии t , F и χ^2 [27]. База данных сформирована в программе Microsoft Excel. Расчеты произведены в программах Microsoft Excel и Biostat.

Результаты исследования и их обсуждение

Для популяционного анализа использована информация о лицах, не являющихся родственниками и брачными партнерами, для исключения эффекта схожести за счет наличия либо общих генов, либо положительной брачной ассортативности. Все без исключения обследованные основной группы принадлежали к академической молодежи и соответственно были учащимися выпускных классов школ и студентами вузов. Из анализа также была исключена неполная и не поддающаяся расшифровке информация. В результате из всех обследованных была сформирована выборка, состоящая из 404 муж-

чин и 807 женщин. Социодемографические характеристики обследованного контингента представлены в табл. 1, из которой видно, что по академическому статусу среди мужчин в равной степени представлены школьники (49 %) и студенты (51 %), а у женщин 1/3 составляют школьницы и 2/3 — студентки. Обучающиеся в вузах представлены преимущественно студентами младших курсов, о чем можно судить по уровню их образования (полное среднее образование зафиксировано у 75 % мужчин и 83 % женщин). По среднему возрасту мужчины и женщины практически не различались, хотя у женщин средний возраст несколько выше, что объясняется большим числом студенток (соответственно старшего возраста), а не школьниц (соответственно меньшего возраста) в выборке. Большинство обследованных представлено украинцами и русскими. Обращает на себя внимание то обстоятельство, что мужчины с меньшей точностью указали свою этническую принадлежность, вследствие чего среди них оказалось в 4,5 раза больше лиц с неуказанной национальностью (9 %) по сравнению с женщинами (2 %). В то же время в любом случае у женщин в большей степени, чем у муж-

Таблица

Социодемографические характеристики обследованного контингента

Пол	Академический статус					Этническая принадлежность				Возрастные характеристики		
	всево	всево	студенты			украинцы	русские	другие	не указано	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	S	Me
			образование									
			незаконченное высшее	среднее специальное	среднее							
Мужчины, n=404	49 %	51 %	23 %	2 %	75 %	74 %	12 %	5 %	9 %	17,3±0,1	2,1	17
Женщины, n=807	34 %	66 %	13 %	4 %	83 %	78 %	17 %	3 %	2 %	17,5±0,1	1,6	17
Половые различия	$\chi^2=27,20$ P<0,001		$\chi^2=11,81$ P<0,01			$\chi^2=30,36$ P<0,001				t=2,1 P>0,05 (P=0,057)		

Примечание. n — число обследованных; $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$ — среднее арифметическое и его статистическая ошибка; s — стандартное отклонение; t — критерий Стьюдента; χ^2 — критерий хи-квадрат; P — уровень значимости.

чин, представлен славянский компонент (95 и 86 % соответственно). Кроме того, несмотря на большую долю мужчин других этнических групп (не украинцев и не русских) по сравнению с женщинами (5 и 3 % соответственно), национальное представительство в этих группах у мужчин ниже, чем у женщин (10 и 14 редких национальностей соответственно).

Хотя очевидно, что выборки мужчин и женщин не сопоставимы в отношении академического статуса и этнической принадлежности (о чем свидетельствуют критерии t и χ^2), а сопоставимы только по возрасту (хотя различия на уровне значимости $P=0,057$, и их можно считать практически достоверными), корректный статистический анализ групп следует проводить с учетом этих особенностей. Однако поскольку предварительный анализ не показал связи возраста, академической и этнической принадлежности с тревожностью и экстраверсией, и нейротизмом, то в отношении этих признаков группы можно считать однородными. В то же время обнаруженная ранее связь IQ с академическим статусом не позволяет объединять в одну группу школьников и студентов [28], что и было учтено в последующих расчетах.

Для Украины динамика среднего брачного возраста соответствует западным тенденциям, в частности, в Харьковской популяции в 1985 г. средний возраст женихов составил 31,5 года, а невест 29,3 года, а в 1993 г. поднялся до 33,6 и 31,1 года соответственно [22]. В настоящем исследовании получены данные,

свидетельствующие о том, что возраст родителей, в котором у них появились дети, колеблется от 25,4 до 27,7 года (табл. 2). Если принять во внимание, что средний возраст обследованной академической молодежи составляет 17,3–17,5 года, а сбор материала начат в 2002 г., то закономерным становится сопоставление среднего брачного возраста женихов и невест в группах 1985 г. и 1992–1995 гг. и среднего детородного возраста родителей, которые обзавелись потомством примерно в этот отрезок времени. Следует, однако, отметить, что в проведенных исследованиях брачный возраст характеризовал возраст как в первых, так и в повторных браках, часть которых была заключена без последующего обзаведения потомством. Именно поэтому средний брачный возраст превышает полученный средний детородный возраст.

Из анализа табл. 2 следует, что хотя возраст родителей находится в рамках репродуктивного оптимума, все же медианный возраст матерей (25–26 лет) относится к категории «возрастная первородящая». Следует отметить относительность этой терминологии для текущего исследования, поскольку нами не учитывался порядковый номер рождения ребенка, несмотря на то, что часть детей действительно являются перворожденными для своих матерей.

Представляет интерес факт наличия достоверных различий в возрасте матерей потомков разного пола. Так, у потомков-мужчин матери на 2,3 года моложе, чем у потомков-женщин. В то же время возраст отцов достоверно не отличается — у

потомков-мужчин он лишь на 0,2 года выше, чем у потомков-женщин. На данном этапе исследования установление возможных причинно-следственных связей не представляется возможным, однако можно выдвинуть ряд гипотез как биологического, так и социального характера.

Если полученный возрастной парадокс имеет в своей основе биологические причины, то можно предположить, что у мужчин более старшего возраста качество сперматозоидов, несущих Y-хромосому (и ассоциированная с этим оплодотворяющая способность), выше в связи с тем, что с возрастом повышается риск повреждения генетического материала (мутаций) [29], которого в X-хромосоме существенно больше, чем в Y-хромосоме.

Если принять во внимание социальные и культурные особенности, то многочисленные результаты антропологических исследований явно свидетельствуют о том, что в большинстве человеческих популяций более желанным бывает рождение мальчика. Общеизвестно, что половое отношение (отношение количества лиц мужского пола к количеству лиц женского пола) выше единицы при зачатии. Данное обстоятельство объясняется тем, что масса сперматозоидов с Y-хромосомой меньше, а, следовательно, они имеют большую скорость движения и с большей вероятностью оплодотворят яйцеклетку. К моменту рождения из-за большей пренатальной гибели эмбрионов и плодов мужского пола половое отношение соответствует примерно 1,06 (106 мальчиков

Таблица 2

Возрастные характеристики родителей на момент обзаведения потомством

Родители	Пол потомков											t	P	
	сыновья						дочери							
	n	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	s	Me	min	max	n	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	s	Me	min			max
Отцы	267	27,7±0,4	5,8	27	19	52	698	27,5±0,2	5,3	27	17	50	0,69	>0,05
Матери	303	25,4±0,3	5,3	25	15	40	739	27,7±0,2	5,8	26	20	50	5,91	<0,001

Примечание. Обозначения, как в табл. 1, min — минимальное значение, max — максимальное значение.

на 100 девочек), т. е. вероятность рождения мальчика и девочки примерно одинаковая. В то же время известно, что в некоторых популяциях на половое отношение при рождении может влиять ряд факторов. В частности, существуют данные, согласно которым, повышенная частота вируса гепатита В в определенных регионах мира может увеличивать половое отношение, в то время как некоторые бактериальные инфекции (в частности, *Wolbachia*) приводят к снижению полового отношения.

Естественное половое отношение может изменяться при намеренных медицинских абортax на основе данных пренатальной диагностики по определению пола плода, а в некоторых популяциях, особенно в прежние времена, — в связи с селективным инфантицидом (умерщвлением детей непосредственно после рождения), особенно в Китае, Индии, Тайване и Южной Корее. Поскольку для Украины упомянутые причины искусственного изменения полового отношения не характерны, то в исследованной популяции возраст матери и теоретически равная вероятность иметь ребенка любого пола, а также зачастую отсутствие брачного партнера либо слабая поддержка с его стороны в воспитании ребенка могут быть определенными ограничителями последующего рождения детей.

Известно, что у женщин более старших возрастных групп повышена частота бесплодия, а осложнения беременности могут не способствовать вынашиванию ребенка, вследствие чего рождение ребенка любого пола может быть единственной возможностью иметь ребенка вообще. Также из табл. 2 видно, что у потомков-мужчин средний возраст отцов выше среднего возраста матерей, что может отводить мужчине некоторую доминирующую роль в решении вопроса о количестве детей в семье, особенно, если первой рождается девочка. Действительно, показано, что молодые женщины, особенно с низ-

ким образовательным уровнем и профессиональным статусом, предпочитают вступать в брак с мужчинами, значительно старше их самих. В то же время молодые мужчины, как правило, выявляют индифферентное отношение к возрасту своей будущей супруги [30].

На генетические и фенотипические характеристики потомства может оказывать влияние не только возраст родителей, но и разница в их возрасте. Чаще всего разница в возрасте супругов невелика, обычно мужчина в среднем на 2–3 года старше своей жены. Так, среди европейских популяций наиболее высокая средняя положительная брачная разница (муж старше жены) в Греции (4,9 года), а отрицательная (жена старше мужа) — во Франции (–1,2 года). По данным исследования, проведенного во Франции, разница в брачном возрасте намного выше для женщин, которые вступают в брак более молодыми [30]. У большинства народов, исповедующих ислам, предпочтительно брать в жены очень молодых женщин без образования, которые практически не имеют влияния в семье. В современных африканских популяциях мужчины также предпочитают вступать в брак с очень молодыми женщинами, поскольку у последних снижен риск быть инфицированными ВИЧ в связи с более вероятным отсутствием половых партнеров.

Известно, что разница в возрасте влияет на вероятность рождения ребенка с синдромом Дауна в браках, где возраст отца сильно превышает возраст матери [31]. Положительная брачная ассортативность по возрасту мужа и жены может обусловить ассортативность по признакам фенотипа, обладающим временной зависимостью. К таким признакам относится рост, который, как известно, имеет тенденцию к увеличению у представителей более молодых возрастных групп. Установлено, что генетический риск для потомства повышен у супругов с разницей в росте больше чем

15 см [32]. Сопряженность этих показателей может означать, что более высокий генетический риск приобретает потомство супругов с большей разницей в возрасте, т. е. группы с меньшим коэффициентом корреляции по возрасту.

Наши исследования свидетельствуют о некоторой диспропорции в разнице в возрасте у родителей потомков мужского и женского пола. В зависимости от разницы в возрасте брачные пары были условно разделены на три группы: жена старше мужа на 2 года и более (отрицательная разница); жена и муж либо одинакового возраста, либо с разницей в 1 год в обе стороны («нулевая» разница); и жена младше мужа на 2 года и более (положительная разница). Немного более половины потомков разного пола происходят от браков с положительной разницей. В то же время для потомков мужского пола несколько больше родительских пар с отрицательной разностью и соответственно несколько меньше с «нулевой» разницей по сравнению с потомками женского пола (табл. 3).

Кажущуюся на первый взгляд несогласованность результатов табл. 2 и табл. 3 (у потомков мужского пола средний возраст отцов выше, чем матерей, при большей доле брачных пар, в которых мать старше отца, и соответственно обратная тенденция для потомков женского пола) мы попытались объяснить за счет возможной меньшей разницы в возрасте родителей у потомков мужского пола и большей — у потомков женского пола. Однако результаты табл. 4 свидетельствуют о примерно равной средней разнице в возрасте родителей для потомства разного пола, хотя распределение данного показателя и не является нормальным. Полученный результат требует дальнейшего анализа специалистами в области планирования семьи и репродуктивной медицины для объяснения и прогнозирования влияния разницы в возрасте супругов на

Таблица 3

**Распределение по разнице в возрасте родителей
потомков разного пола**

Разница в возрасте родителей (возраст отца — возраст матери)	Количество потомков			
	сыновей		дочерей	
	n	%	n	%
Отрицательная (-2 года и более)	37	14,4	65	9,4
Нулевая (-1...+1 год)	85	32,9	265	38,4
Положительная (+2 года и более)	136	52,7	361	52,2
$\chi^2 = 5,75, P > 0,05 (P = 0,056)$				

Примечание. Обозначения, как в табл. 1.

Таблица 4

Разница в возрасте родителей у потомков разного пола

Пол потомков	n	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	s	Me	min	max
Сыновья	258	2,2 ± 0,3	4,2	2	-9	+22
Дочери	691	2,1 ± 0,2	3,7	2	-24	+19

Примечание. Обозначения, как в табл. 1 и 2.

Таблица 5

**Коэффициенты корреляции между возрастом родителей
и IQ потомства**

Пол и академический статус потомства	Родители					
	отцы			матери		
	n	r	P	n	r	P
Сыновья-школьники	113	0,03	>0,05	139	0,11	>0,05
Сыновья-студенты	134	0,12	>0,05	143	0,08	>0,05
Дочери-школьницы	214	0,10	>0,05	232	0,06	>0,05
Дочери-студентки	402	0,12	>0,05	419	0,02	>0,05

Примечание. Обозначения, как в табл. 1, r — коэффициент корреляции.

Таблица 6

Распределение IQ потомства у родителей разных возрастных групп

Возраст родителей	Характеристики IQ потомства									
	сыновья					дочери				
	n	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	s	F	P	n	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	s	F	P
Отцы										
до 20 лет	7	111,4 ± 3,1	8,3	0,91	>0,05	22	109,4 ± 2,1	9,8	2,76	<0,05
21–30 лет	177	114,1 ± 0,8	10,6			437	113,3 ± 0,5	10,4		
31–40 лет	54	116,5 ± 1,6	11,6			146	114,6 ± 0,9	10,5		
41 год и старше	9	114,7 ± 2,2	6,6			11	119,1 ± 3,6	11,8		
Матери										
до 20 лет	55	109,5 ± 1,2	8,6	6,34	<0,001	111	111,5 ± 1,0	10,3	2,54	>0,05
21–30 лет	172	114,8 ± 0,8	10,8			439	113,7 ± 0,5	10,3		
31–40 лет	55	115,5 ± 1,4	10,2			100	114,5 ± 1,2	11,7		

Примечание. Обозначения, как в табл. 1, F — F-критерий (дисперсионное соотношение).

билизацией собственной карьеры и возможностью выделения свободного времени для воспитания детей. Возможно, существуют и другие объяснения.

Для сравнения можно привести результаты западных исследований. Так, ретроспективный анализ влияния возраста матери на IQ потомства показал, что средний уровень IQ у здоровых потомков матерей 11–19 лет составил 92,2 балла, 20–29 лет — 99,0 баллов, старше 35 лет — 100,8 баллов [32]. Обнаружена также связь возраста отца с IQ потомства, в частности, снижение невербального IQ в большей степени, чем вербального, у детей отцов старшего возраста [33]. Поскольку использованный нами тест IQ сочетал в себе задания как вербального, так и невербального характера, то сложно проводить сравнительный анализ по отдельным видам интеллектуальных способностей. Однако подобная тенденция выявлена в нашем исследовании в снижении IQ у сыновей пожилых отцов (старше 41 года), хотя количество обследованных в этой группе невелико, и результат требует дальнейшего воспроизведения. В то же время в группе потомков женского пола тенденция для пожилых отцов обратная, т. е. их дочери показывают наилучшие результаты по академическому интеллекту, хотя эта тенденция также требует воспроизведения в силу малочисленности данной группы. Однако следует указать, что наша выборка была представлена лицами с уровнем академического интеллекта, соответствующего «среднему», «хорошей норме», «высокому» и «очень высокому», что свидетельствует об отсутствии негативного влияния возраста родителей на когнитивные свойства потомства именно среди лиц указанных категорий. Безусловно, поздний детородный возраст не снижает риска различных аномалий, в том числе слабого академического интеллекта, среди потомков, не вошедших в исследованную выборку (синдром Дауна и т.д.).

Для проверки гипотезы о влиянии на IQ потомства образовательного уровня родителей, мы провели сравнение групп потомков в зависимости от образовательного статуса родителей. При этом родители были разделены на две категории — с высшим и средним образованием (к высшему образованию отнесены собственно высшее и незаконченное высшее, к среднему — среднее специальное, собственно среднее и неполное среднее). В целом не обнаружено достоверных различий у потомков родителей разного образовательного статуса, хотя тенденция такова, что дети родителей с высшим образованием имеют более высокие значения IQ (табл. 7).

Следует также отметить уместность трактовки повышения возраста деторождения в связи с повышением образовательного уровня для западных популяций, где обучение может происходить в довольно позднем для нашего понимания возрасте. Так, относительная распространенность 25–30-летних студентов в западных популяциях и редкость подобного феномена для нашей образовательной системы (за исключением лиц, обучающихся заочно либо получающих второе высшее образование, многие из которых уже имеют детей) не позволяют, по-видимому, проводить ассоциации возраста родителей с уровнем образования в украинских популяциях. В Украине получение высшего образования происходит у большинства людей в возрасте 22–23 лет, т. е. уже до достижения рассчитанного нами среднего возраста деторождения. Именно поэтому мы проанализировали возраст родителей в связи с их образовательным статусом. Подобная оценка несколько приблизительна в связи с тем, что уровень образования учитывался на момент обследования, а не на момент обзаведения потомством. Тем не менее, результаты, представленные в табл. 8, свидетельствуют о том, что средний

возраст родителей разного образовательного уровня достоверно не различался, что позволяет связывать рождение детей в изученной популяции в более старшем возрасте с другими причинами, возможно, материальными сложностями, но не получением образования.

Обнаружена связь между разницей в возрасте родителей и IQ сыновей. Так, более высокие значения академического интеллекта характерны для потомков-мужчин с отрицательной и положительной разницей (табл. 9).

Выбор анализируемых личностных признаков был проведен с таким учетом, что повышение выраженности у одних из них сопряжено с риском развития психических и соматических расстройств (к таким мы отнесли личностную тревожность и нейротизм), в то время как другие (к таким мы отнесли экстраверсию) сами по себе являлись относительно «нейтральными», т. е. ни низкие, ни высокие их значения не были ассоциированы с изменением состояния здоровья человека. Анализ связи трех изученных личностных характеристик потомков с возрастом родителей представлен в табл. 10, из которой следует, что все коэффициенты корреляции приближаются к 0 и не являются достоверными, т. е. результаты подобны таковым при анализе IQ потомства.

Изучение связи между разницей в возрасте родителей и личностными признаками потомства показало, что в целом прослеживается тенденция к повышению тревожности и нейротизма (признаков, высокий уровень которых нежелателен) у потомков мужского пола, происходящих от родительских пар с увеличением разницы в возрасте, причем с любой комбинацией возраста отца и матери (отец старше матери либо мать старше отца). В то же время нейтральный признак — экстраверсия — проявляет относительную индифферентность

Образовательный уровень родителей и IQ потомства

Пол и академический статус потомства		Характеристики IQ потомства														
		Отцы						Матери								
		с высшим образованием			со средним образованием			с высшим образованием			со средним образованием			t	P	
		n	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	s	n	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	s	n	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	s	n	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	s			
Сыновья-школьники	64	111,4± ±1,3	10,2	36	107,3± ±1,4	8,3	2,06	<0,05	75	110,9± ±1,3	11,0	46	107,6± ±1,0	7,1	1,81	>0,05
Сыновья-студенты	92	119,3± ±1,1	10,2	41	116,5± ±1,5	9,3	1,50	>0,05	97	118,3± ±1,0	10,3	49	117,6± ±1,3	9,0	0,40	>0,05
Дочери-школьницы	196	112,6± ±0,8	10,9	90	112,5± ±1,1	10,7	0,07	>0,05	216	111,8± ±0,7	10,9	105	110,8± ±1,0	10,2	0,78	>0,05
Дочери-студентки	230	115,3± ±0,7	10,6	174	113,4± ±0,8	9,9	1,83	>0,05	258	115,4± ±0,6	10,2	159	113,5± ±0,8	10,5	1,83	>0,05

Примечание. Обозначения, как в табл. 1.

к разнице в возрасте родителей. У потомков женского пола тенденции имеют другую направленность: наибольшая тревожность наблюдается у лиц с положительной разницей в возрасте родителей, наибольший нейротизм — у лиц с отрицательной разницей, а экстраверсия повышена у дочерей как с положительной, так и с отрицательной разницей в возрасте родителей (табл. 11).

Таким образом, можно сделать общее заключение, что потомки мужского пола более чувствительны к неоднородности возраста родителей. Так, для сыновей разница в возрасте родителей положительно отражается на когнитивных признаках, повышение которых желательно (IQ), отрицательно — на личностных признаках, повышение которых нежелательно (тревожность и нейротизм), и не имеет значения для нейтральных по выраженности признаков (экстраверсия). Дочери более устойчивы к возрастной разнице родителей, причем выраженность тенденций неоднозначна и разнонаправлена.

Полученные результаты складывают основу для дальнейших исследований по формированию в украинском населении групп риска по когнитивным и личностным расстройствам с учетом возрастных особенностей родительских пар.

Исследование является частью психогенетического проекта и проведено при поддержке гранта Президента Украины «Оцінка інтелектуального потенціалу молоді України засобами генетики» (2007 г.).

Выводы

1. Детородный возраст родителей в условно «здоровой» части урбанизированной популяции Восточной Украины, представленной академической молодежью, находится в рамках репродуктивного оптимума (25–27 лет).

2. Более высокий возраст матери сопряжен с повышенной вероятностью рождения потомства женского пола.

Таблица 8

**Возраст родителей на момент образования потомства
в связи с их образовательным статусом**

Пол потомства	Образовательный статус родителей						t	P
	высшее образование			среднее образование				
	n	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	s	n	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	s		
Отцы								
Сыновья	156	28,2±0,5	5,8	82	27,6±0,7	6,0	0,75	>0,05
Дочери	357	27,9±0,3	5,4	296	27,1±0,3	5,2	1,91	>0,05
Матери								
Сыновья	166	26,3±0,4	5,3	102	24,6±0,5	5,4	2,53	<0,05
Дочери	392	25,6±0,2	4,8	301	24,9±0,3	5,3	1,82	>0,05

Примечание. Обозначения, как в табл. 1.

Таблица 9

Разница в возрасте родителей и IQ потомства

Пол потомства	Разница в возрасте родителей (возраст отца — возраст матери)									F	P
	отрицательная (-2 года и более)			нулевая (-1...+1 год)			положительная (+ 2 года и более)				
	n	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	s	n	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	s	n	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	s		
Сыновья	35	118,0± ±1,9	11,3	81	112,8± ±1,1	9,6	122	114,9± ±1,0	10,8	3,08	<0,05
Дочери	64	113,4± ±1,2	9,4	228	113,3± ±0,7	10,5	317	114,1± ±0,6	10,7	0,42	>0,05

Примечание. Обозначения, как в табл. 1 и 6.

Таблица 10

**Коэффициенты корреляции между возрастом
родителей и личностными признаками потомства**

Пол потомства и личностные признаки	Родители					
	отцы			матери		
	n	r	P	n	r	P
Сыновья						
Тревожность	60	-0,03	>0,05	63	-0,03	>0,05
Экстраверсия	44	-0,09	>0,05	46	-0,04	>0,05
Нейротизм	44	-0,12	>0,05	46	0,15	>0,05
Дочери						
Тревожность	253	-0,02	>0,05	261	-0,09	>0,05
Экстраверсия	152	-0,06	>0,05	157	-0,07	>0,05
Нейротизм	152	0,01	>0,05	157	-0,03	>0,05

Примечание. Обозначения, как в табл. 1 и 5.

3. Повышение возраста родителей в изученном населении не ассоциировано с риском возникновения когнитивных и личностных расстройств.

4. Более высокий уровень образования родителей не ассоциирован в украинском населении с более поздним возрастом рождения детей.

5. Потомки женского пола относительно устойчивы в отношении когнитивных и личностных признаков при повышении разницы в возрасте родителей.

6. У потомков мужского пола разница в возрасте родителей положительно отражается на признаках, повышение которых желательно (IQ), отрицательно — на признаках, повышение которых нежелательно (тревожность и нейротизм), и не имеет значения для нейтральных признаков (экстраверсия).

7. У родителей старших возрастных групп (даже при некотором выходе за рамки репродуктивного оптимума) в целом прослеживается более высокий уровень IQ потомства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bray I., Gunnell D., Smith G. D. Advanced paternal age: How old is too old? // J. Epidemiol. Community Health. — 2006. — Vol. 60, N 10. — P. 851-853.
2. Kühnert B., Nieschlag E. Reproductive functions of the ageing male // Human Reproduction. — 2004. — Vol. 10, N 4. — P. 327-339.
3. Nault F. Twenty years of marriages // Health Reports. — 1996. — Vol. 8, N 2. — P. 39-50.
4. Schellekens J. Nuptiality during the first Industrial Revolution in England: explanations // Journal of Interdisciplinary History. — 1997. — Vol. 27, N 4. — P. 637-654.
5. Influence of maternal age at delivery and birth order on risk of type 1 diabetes in childhood: prospective population based family study / P. G. Bingley, I. F. Douek, C. A. Rogers, E. A. M. Gale // BMJ. — 2000. — Vol. 321. — P. 420-424.
6. Pregnancy and congenital heart disease / A. Uebing, P. J. Steer, S. M. Yentis, M. A. Gatzoulis // BMJ. — 2006. — Vol. 332, N 7538. — P. 401-406.
7. De la Rochebrochard E., Thonneau P. Paternal age and maternal age are risk factors for miscarriage; results of a multicentre European study // Hum. Reprod. — 2002. — Vol. 17. — P. 1649-1656.
8. The role of midtrimester targeted fetal organ screening combined with the "triple test" and maternal age in the diagnosis of trisomy 21: a retrospective study / S. Yagel, E. Y. Anteby, D. Hochner-Celulder et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1998. — Vol. 178, N 1. — P. 40-44.
9. Levine J. A., Pollack H., Comfort M. E. Academic and behavioral out-

Разница в возрасте родителей и личностные признаки потомства

Пол потомства и личностные признаки	Разница в возрасте родителей (возраст отца — возраст матери)									F	P
	отрицательная (-2 года и более)			нулевая (-1...+1 год)			положительная (+2 года и более)				
	n	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	s	n	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	s	n	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	s		
Сыновья											
Тревожность	9	41,7±3,9	11,6	25	37,5±1,5	7,3	25	41,0±2,2	11,1	1,05	>0,05
Экстраверсия	9	12,7±1,3	3,4	16	12,5±0,9	3,7	20	12,4±1,0	4,3	0,02	>0,05
Нейротизм	9	14,6±2,2	5,7	16	11,1±1,4	5,7	20	12,4±1,0	4,5	1,13	>0,05
Дочери											
Тревожность	21	37,6±1,6	7,4	96	40,8±0,9	8,6	135	42,1±0,8	9,3	2,50	>0,05
Экстраверсия	13	14,6±1,2	4,1	55	12,6±0,5	3,9	84	13,5±0,4	3,8	1,75	>0,05
Нейротизм	13	15,4±0,8	2,9	55	14,0±0,6	4,2	84	14,2±0,4	4,1	0,63	>0,05

Примечание. Обозначения, как в табл. 1 и 6.

comes among the children of young mothers // Journal of Marriage and Family. — 2001. — Vol. 63. — P. 355-369.

10. Jacobson S. W., Jacobson J. L., Sokol R. J. Maternal age, alcohol abuse history, and quality of parenting as moderators of the effects of prenatal alcohol exposure on 7.5-year intellectual function // Alcoholism: Clinical and Experimental Research. — 2004. — Vol. 28, N 11. — P. 1732-1745.

11. Li L., Power C. Influences on childhood height: comparing two generations in the 1958 British birth cohort // International Journal of Epidemiology. — 2004. — Vol. 33, N 6. — P. 1320-1328.

12. Association of early life factors and acute lymphoblastic leukaemia in childhood: historical cohort study / L. Murray, P. McCarron, K. Bailie et al. // Br. J. Cancer. — 2002. — Vol. 86. — P. 356-361.

13. The influence of paternal age on Down syndrome / H. Fisch, G. Hyun, R. Golden et al. // J. Urol. — 2003. — Vol. 169. — P. 2275-2278.

14. Vajo Z., Francomano C. A., Wilkin D. J. The molecular and genetic basis of fibroblast growth factor receptor 3 disorders: the achondroplasia family of skeletal dysplasias, Muenke craniosynostosis, and Crouzon syndrome with acanthosis nigricans // Endocr. Rev. — 2000. — Vol. 21. — P. 23-39.

15. The paternal-age effect in Apert syndrome is due, in part, to the increased frequency of mutations in sperm / R. L. Glaser, K. W. Broman, R. L. Schulman et al. // Am. J. Hum. Genet. — 2003. — Vol. 73. — P. 939-947.

16. Paternal age is a risk factor for Alzheimer disease in the absence of a major gene / L. Bertram, R. Busch, M. Spiegl et al. // Neurogenetics. — 1998. — Vol. 1. — P. 277-280.

17. Paternal age and schizophrenia: a population based cohort study / A. Sipos, F. Rasmussen, G. Harrison et al. // BMJ. — 2004. — Vol. 329. — P. 1070.

18. Advancing paternal age and autism / A. Reichenberg, R. Gross, M. Weiser et al. // Arch. Gen. Psychiatry. — 2006. — Vol. 63. — P. 1026-1032.

19. Mutation load and human longevity / L. A. Gavrilov, N. S. Gavrilova, V. N. Kroutko et al. // Mutat. Res. — 1997. — Vol. 377. — P. 61-62.

20. Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects — a systematic review / M. Hansen, C. Wower, E. Milne et al. // Hum. Reprod. — 2005. — Vol. 20, N 2. — P. 328-338.

21. The effects of psychiatric disorders on the probability and timing of first marriage / M. S. Forthofer, R. C. Kessler, A. L. Story, I. H. Gotlib // J. Health Soc. Behav. — 1996. — Vol. 37, N 2. — P. 121-132.

22. Атраментова Л. А., Филищова О. В. Генетико-демографические процессы в городских популяциях Украины в 90-х годах. Брачная структура харьковской популяции // Генетика. — 1998. — Т. 34, № 8. — С. 1120-1126.

23. Атраментова Л. А., Филищова О. В. Генетико-демографические процессы в городских популяциях Украины в 90-х годах. Брачная структура полтавской популяции // Там же. — 1999. — Т. 35, № 12. — С. 1699-1705.

24. Атраментова Л. А., Мухин В. Н., Филищова О. В. Генетико-демографические процессы в городских популяциях Украины в 90-х годах. Брачная структура донецкой популяции // Там же. — 2000. — Т. 36, № 1. — С. 93-99.

25. Практикум по общей, экспериментальной и прикладной психологии: Учеб. пособие / В. Д. Балин, В. К. Гайда, В. К. Гербачевский и др. Под общ. ред. А. А. Крылова, С. А. Маничева. — СПб.: Изд-во «Питер», 2000. — 560 с.

26. Айзенк Г. Супертесты IQ. — М.: Изд-во ЭКСМО-Пресс, 2002. — 208 с.

27. Лакин Г. Ф. Биометрия: Учеб. пособие для биол. спец. вузов. — 4-е изд., перераб. и доп. — М.: Высш. шк., 1990. — 352 с.

28. Филищова О. В. Аналіз асоціацій короткозорості як маркера підвищеного академічного інтелекту в популяціях Східної України // Одес. мед. журнал. — 2007. — № 4. — С. 18-22.

29. Advancing age has differential effects on DNA damage, chromatin integrity, gene mutations, and aneuploidies in sperm / A. J. Wyrobek, B. Eskenazi, S. Young et al. // PNAS. — 2006. — Vol. 103, N 25. — P. 9601-9606.

30. Vozon M. Women and the age difference between spouses: domination by consent. Part 1. Type of union and preferences concerning the age difference // Population. — 1990. — Vol. 45, N 2. — P. 327-360.

31. Фогель Ф., Мотульски А. Генетика человека: В 3-х т. — Т. 2: Пер. с англ. — М.: Мир, 1990. — 378 с.

32. Алтухов Ю. П., Курбатова О. Л. Проблема адаптивной нормы в популяциях человека // Генетика. — 1990. — Т. 26, № 4. — С. 583-589.

33. Paternal age and intelligence: implications for age-related genomic changes in male germ cells / D. Malaspina, A. Reichenberg, M. Weiser et al. // Psychiatr. Genet. — 2005. — Vol. 15. — P. 117-125.

УДК 314:316:617:155.9

О. В. Филиппова, Л. А. Атраментова

ВОЗРАСТНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ РОДИТЕЛЕЙ И ОСОБЕННОСТИ ПСИХИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ ПОТОМСТВА В УРБАНИЗИРОВАННЫХ ПОПУЛЯЦИЯХ ВОСТОЧНОЙ УКРАИНЫ

Проведенный детальный анализ возрастных характеристик родителей (средний возраст деторождения и разница в возрасте отца и матери) в выборке, представленной академической молодежью Восточной Украины, является актуальным в связи с ростом брачного возраста на фоне общих демографических тенденций в Украине. Повышение возраста родителей в изученном населении не ассоциировано с риском возникновения когнитивных и личностных расстройств. У родителей старших возрастных групп в целом прослеживается более высокий уровень IQ потомства. Более высокий уровень образования родителей не служит фактором риска более позднего возраста рождения детей. Потомки женского пола относительно устойчивы в отношении когнитивных и личностных признаков при повышении разницы в возрасте родителей по сравнению с потомками мужского пола.

Ключевые слова: возраст родителей, разница в возрасте родителей, Восточная Украина, когнитивные и личностные признаки.

UDC 314:316:617:155.9

O. V. Filiptsova, L. A. Atramentova

PARENTAL AGE CHARACTERISTICS AND OFF-SPRING PSYCHOLOGICAL TRAITS PECULIARITIES IN URBAN POPULATIONS OF EAST UKRAINE

Performed detailed analysis of parental age characteristics (mean childbearing age and father to mother age difference) in the sample, composed of academic youth of the East Ukraine, is actual in relation to marital age increasing at the general depopulation tendencies in Ukraine. Parental age increasing in the studied sample is not associated with a risk of cognitive and personality deviancies development. In a general parents of older age groups have offspring with higher IQ level. Higher educational parental level is not a risk factor for a higher childbearing age. Female offspring is relatively stable in relation to cognitive and personality traits under parental age differences increasing in comparison with male offspring.

Key words: parental age, parental age difference, East Ukraine, cognitive and personality traits.

UDC 612.76:612.73/75

M. Kuchta,
A. Chwaleba,
K. Kwiatos

APPRAISAL OF THE WORK OF KNEE JOINT'S MUSCLES UNDER DIFFERENT EXTERNAL STRAIN

Military University of Technology, Warsaw, Poland

Introduction

In clinical treatment gender differences, like joint torque and ranges of motion are often problems of recover rehabilitation control. They are observed at each level of human development and were presented in many papers (Wojcik et al. 2000, Hakkinen et al. 1996, Hurley 1995, Schultz 1992).

In clinical procedures a work of muscle is used for estimation the rehabilitation progress. It should be calculated as a function of external load which sometimes can be body mass. More correct diagnosis regarding motion system are obtained during examinations, where the characteristics and value of load can be good controlled.

In the presented paper the problem of differences in performed work during movement

with different types of external loads characteristics was taken.

Methods

15 male (aged 21.5 ± 0.1 yr; 79.5 ± 2.4 kg body weight; 182.5 ± 2.7 cm body height) and 13 female (aged 21.3 ± 0.2 yr, 56.5 ± 3.3 kg body weight; 163.4 ± 2.7 cm body height) students from the Academy of Physical Education took part in the research. All examined people were acknowledged with measurement form and agreed to join the research. During the measurement they sited in a position of 90° in hip and knee joints. They had to extend the knee joint with a maximal speed on the device constructed by the Military University of Technology [1].

Characteristics of external loads were cused by: elastic components (elastic bands-g), inertia components (disc weights-c) and on line controlled hydraulic

system (h). The value of external loads for each type were selected as follow: 26, 46, 68 and 86 Nm. Signals of a muscle torque and an angle position in function of time were recorded. Statistic test Anova was used for differences analysis.

Results

Linear increasing of external load values should give the proportional increase of mechanical work for all types and values. Similar increases of mechanical work considering values were noticed both among men (M) and women (W) for loads g and c . In case of the third load type that trend was not kept (Table 1). For load type h increase of mechanical work was less.

The reason of the difference is the state resistance torque in whole range of movement, which significantly limits the velocity and the range of movement.

Table 1

Mean values of total work for men (M) and women (W) and percentage gender differences of the work (D)

Load	24Nm	46Nm	68Nm	86Nm
M[J]				
g	52.7	93.2	134.2	157.5
c	64.8	109.2	148.6	176.0
h	68.0	87.2	112.5	123.6
W[J]				
g	52.3	91.6	125.5	148.9
c	58.6	95.6	127.2	157.9
h	55.5	72.6	93.0	99.7
Δ [%]				
g	0.8	1.7	6.5	5.4
c	9.5	12.5	14.4	10.3
h	18.4	16.7	17.3	19.3

In case of that type of load significantly higher differences between men and women were obtained, even 20% in the highest values. Estimating movement velocity for different types of load can observe that the velocity value for load type *h* is considerably less (Figure 1).

Conclusions

Results obtained in this research confirm gender differences at the level of biomechanical features of men and women widely presented in literature. They also pointed that the movement velocity and the performing time can be strongly differing factors in that type of research.

From that reason the mechanical work is not able to characterize in full specific influence of the load type on movement system of examined people. It can be only treated as the comparative parameter in control research for healthy extremity and the one under medical treatment.

Mechanical power seems to be better parameter describing the specific influence of the load type and value on the motion system. That is why in the further part of research the trial to estimate the influence of that parameter was taken.

Because the type of external load characteristic has a high

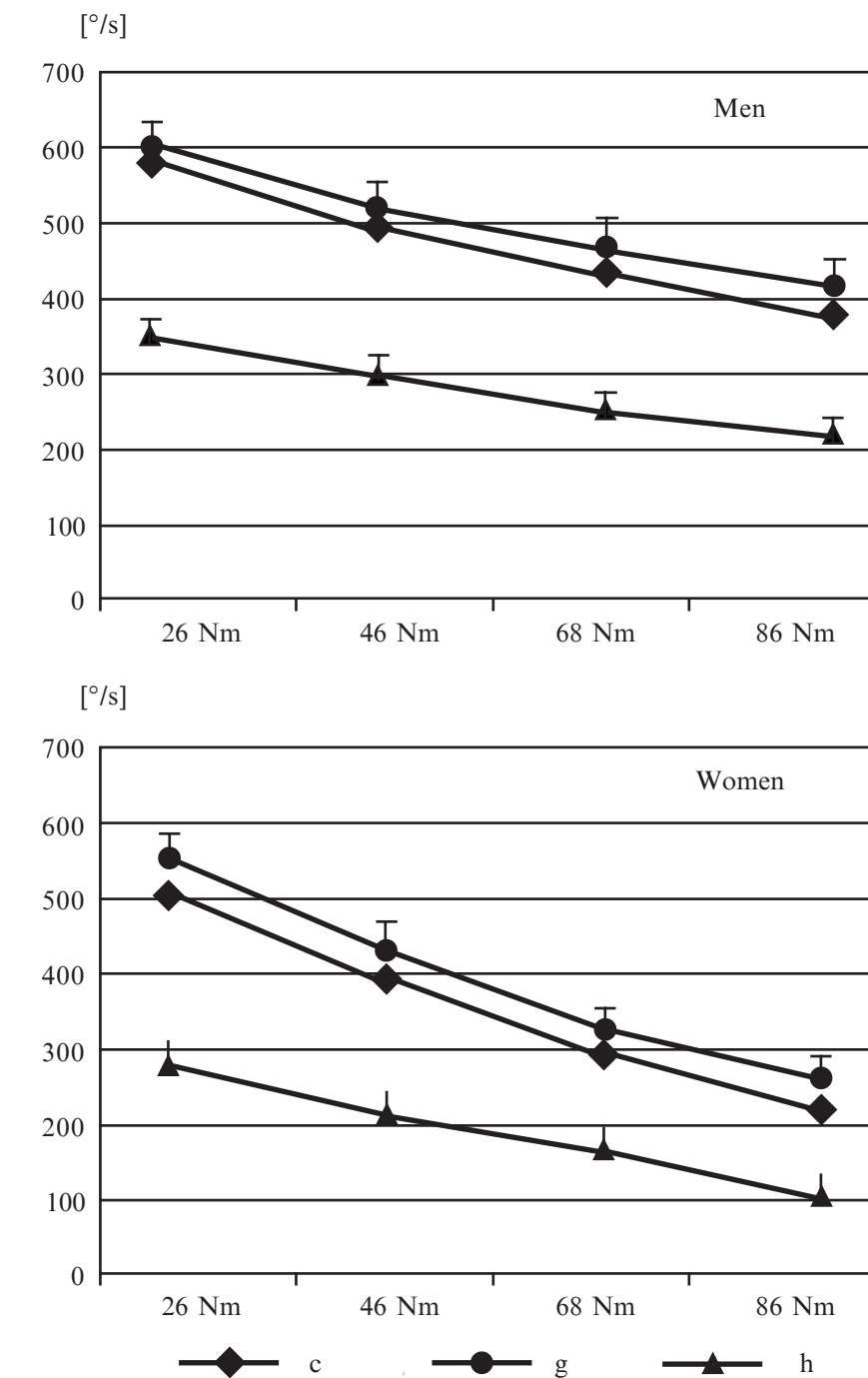


Figure 1. Mean values of movement velocity for all load types: c, g h

influence on biomechanical features obtained during movement, that is purposeful to construct device that can generate resistance torques with different characteristics. That type solution is programmable and on-line controlled hydraulic system. It permits easy and quickly executing different loads functions [2].

Current results carried out research in Academy are very promising.

REFERENCES

1. The method of examination of knee extension dynamics / J. Barzykowski, M. Kuchta, M. Wychowacski et al. // Proc. Int. Conf. TCSET' 2002. — Lviv-Slavsk, Ukraine, 2002. — P. 320-321.
2. Projekt hydraulicznego generatora momentu oporowego / A. Roszkowski, L. Iwanejko, G. Nitecki, P. Preibisch // Acta of Bioeng. and Biomech. — 2001. — Vol. 3. — Supl. 2. — P. 453-458.

ОЦІНКА РОБОТИ М'ЯЗІВ КОЛІННИХ СУГЛОБІВ ПІД ВПЛИВОМ РІЗНИХ ЗОВНІШНІХ НАВАНТАЖЕНЬ

Розглядається проблема розбіжностей на рівні біомеханічних рис чоловіків і жінок, отриманих під час руху з різними видами навантажень. Результати дослідження свідчать, що механічна робота не може повністю характеризувати специфічний вплив типу навантаження на рухові системи. Автори пропонують оцінювати інші параметри.

Ключові слова: біомеханіка, стаття, м'язова робота, зовнішнє навантаження.

APPRAISAL OF THE WORK OF KNEE JOINT'S MUSCLES UNDER DIFFERENT EXTERNAL STRAIN

In this paper problem of differences at the level of biomechanical features of men and women obtained during movement with different types of external strain was taken. The results obtained in research pointed that mechanical work is not able to characterize in full volume the specific influence of the strain type on movement systems. The authors proposed to evaluate different parameters.

Key word: biomechanics, gender, muscle work, external strain.

УДК 615.038:615.244:616-073.584:681.7.069.24:612-092.9

І. М. Шевченко, канд. біол. наук

ВПЛИВ ГЕПАТОПРОТЕКТОРІВ ГЕПТРАЛУ ТА МІГУ-1 НА ПОКАЗНИКИ ЛАЗЕРНОЇ КОРЕЛЯЦІЙНОЇ СПЕКТРОСКОПІЇ СИРОВАТКИ КРОВІ

Одеський державний медичний університет

Вступ

Для оцінки гомеостазу біологічних рідин у медико-біологічних дослідженнях усе частіше застосовується метод лазерної кореляційної спектроскопії (ЛКС) [1–2]. Метод ЛКС дозволяє зрозуміти патофізіологічні механізми розвитку відхилень параметрів гомеостазу плазми/сироватки крові та інших біологічних рідин при деяких захворюваннях і експериментально відтворених патологічних станах, що важливо для розробки ефективних методів ранньої діагностики й оцінки ефективності лікування. Цей метод має також цінність для розуміння механізмів впливу лікарських препаратів на інтактних тварин, які можна використати як модель для вивчення їхнього впливу на організм людини. Необхідне подальше опрацювання цього методу для широкого впровадження в клінічну практику. Суттєвий науковий інтерес також являє вивчення гомеостазу біологічних рідин на фоні застосування нових сполук з метою оцінки їх впливу на організм.

Метою експерименту було вивчення молекулярних гомеостатичних змін у сироватці крові за даними ЛКС-метрії в умовах курсового введення гепатопротектора гептралу та біологічно активної речовини (БАР) МІГУ-1 із з'ясованою гепатозахисною дією в інтактних, а також імунізованих тварин порівняно з відомим гепатопротектором есенціале.

Гепатопротектор МІГУ-1 є координаційною сполукою германію з нікотиновою кислотою, що досліджується як потенційний лікарський засіб на кафедрі загальної та клінічної фармакології ОДМУ. Проведено його доклінічне вивчення, встановлені гепатозахисні, нейропротекторні властивості, вивчені фармакокінетичні параметри [3–4]. Другий досліджуваний препарат — гептрал, знайшов широке клінічне застосування в гепатології [5–6].

Матеріали та методи дослідження

В експерименті використано 60 щурів лінії Вістар віком 3–4 міс, масою 230–260 г. Тварин утримували на стандартному раціоні віварію в умовах вільно-

го пересування та доступу до води. Роботу з лабораторними тваринами проводили в умовах дотримання загальноприйнятих нормативних і біоетичних вимог.

Сформовано 12 референтних груп: 1-ша — інтактні тварини (контроль); 2-га — імунізовані тварини; 3-тя–5-та — інтактні тварини, яким вводили МІГУ-1 дозами 10 (1/135 ЛД₅₀), 74 (1/40 ЛД₅₀), 147 (1/10 ЛД₅₀) мг/кг; 6-та — тварини, яким вводили МІГУ-1 дозою 10 мг/кг на фоні імунізації; 7–8-ма — інтактні тварини, яким вводили гептрал ("Knoll", Німеччина) дозами 20 і 40 мг/кг; 9–10-та — тварини, яким вводили гептрал дозами 20 і 40 мг/кг на фоні імунізації; 11-та — інтактні тварини, яким вводили препарат порівняння есенціале ("Naterman", Німеччина) дозою 80 мг/кг; 12-та — тварини, яким вводили препарат порівняння есенціале дозою 80 мг/кг на фоні імунізації. Всі речовини, що вивчалися, вводили внутрішньочеревно курсом протягом 7 діб, 1 раз на добу. Тваринам контрольної групи внутрішньочеревно вводили фізіологічний розчин дозою 0,5 мл. Іму-

нізацію проводили шляхом одноразового внутрішньочеревного введення еритроцитів барана (ЕБ) дозою $5,0 \cdot 10^9$ клітин (0,5 мл 50%-го розчину) на 4-ту добу після початку введення досліджуваних речовин таким чином, щоб максимальний розвиток імунної відповіді збігався з закінченням курсу.

Дослідження показників ЛК-спектрів сироватки крові (СК) проводили за допомогою спектрометра на 8-му добу після початку введення вказаних речовин. Прилад розроблено Санкт-Петербурзьким інститутом ядерної фізики РАН (виробництво НВО «Прогрес» АН України, Одеса). Роботу проводили згідно з методичними рекомендаціями [3]. Вимірювання кожного зразка проводили тричі. Для кожної групи вимірювали сироватку 5 тварин для збільшення відсотка вірогідності. На базі отриманих гістограм за допомогою спеціально розробленої програми було сформовано усереднені гістограми. Математичну обробку даних здійснювали за допомогою програми «Багатопараметровий класифікатор» [1].

Результати дослідження та їх обговорення

Вивчено ЛК-спектри СК дослідних тварин після введення МІГУ-1 і гептралу в вищевказаних дозах, а також препаратів порівняння есенціале.

Усереднений ЛК-спектр сироватки крові інтактних тварин має чітко виражену бімодальну конфігурацію, формується за рахунок частинок середньомолекулярної фракції 37–95 нм (рис. 1, *a*). Гістограма ЛК-спектра імунованих тварин дещо відрізняється, виявляється надвисокомолекулярна фракція частинок радіусом більше 264 нм (18,73 %). Поява цих частинок імовірно пояснюється утворенням при імунізації циркулюючих імунних комплексів (рис. 1, *b*).

Усереднений ЛК-спектр СК у групі тварин, яким вводили МІГУ-1 дозою 10 мг/кг, мав два

піки: перший, слабо виражений, був представлений частинками з гідродинамічним радіусом 11–37 нм, які дали внесок у світлорозсіяння 15,52 %, другий утворений частинками з гідродинамічним радіусом 70–95 нм із внеском у світлорозсіяння близько 80,00 %. У ЛК-спектрі відсутні низькомолекулярна (2–11 нм) і середньомолекулярна (40–70 нм) фракції, а також частинки з гідродинамічним радіусом більше ніж 110 нм, тобто найбільш високомолекулярна субфракція (рис. 1, *в*).

При введенні МІГУ-1 дозою 74 мг/кг ЛК-спектр СК має «хвіст» у низькомолекулярній субфракції, в якому виявляються частинки з гідродинамічним радіусом 2–11 нм, що дають внесок у світлорозсіяння 10,00 %. Добре виражена середньомолекулярна субфракція, що має пік у ділянці частинок із радіусом 70–80 нм, внесок яких у світлорозсіяння — 54,43 %. А от внесок у світлорозсіяння частинок високомолекулярної субфракції (95–264 нм) незначний (16,59 %), таким чином, гістограма СК тварин цієї групи сформована в основному за рахунок частинок середньомолекулярної субфракції (рис. 1, *г*).

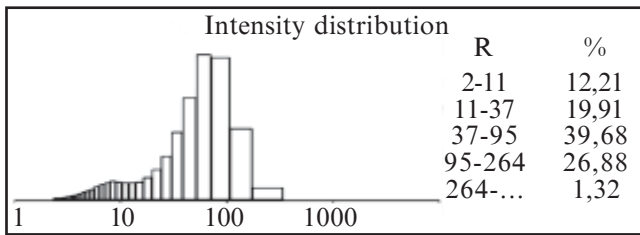
При введенні МІГУ-1 дозою 147 мг/кг ЛК-спектр СК дає внесок у світлорозсіяння частинок надмолекулярної фракції, що свідчить про токсичну дію МІГУ-1 у цій дозі (рис. 1, *д*).

ЛК-спектр СК тварин, які були імуновані на фоні введення МІГУ-1 дозою 10 мг/кг, суттєво відрізняється від ЛК-спектра тварин, яким було введено препарат без імунізації. Гістограма мала бімодальну конфігурацію з незначним піком світлорозсіяння в ділянці 2–11 нм (12,18 %). Надалі спостерігався спад гістограми (частинки з радіусом 11–20 нм), а потім ступінчасте наростання внеску частинок середньомолекулярної субфракції (37–95 нм із внеском у світлорозсіяння 47,64 %, що має пік у ділянці частинок із радіусом 80–90 нм). Високо-

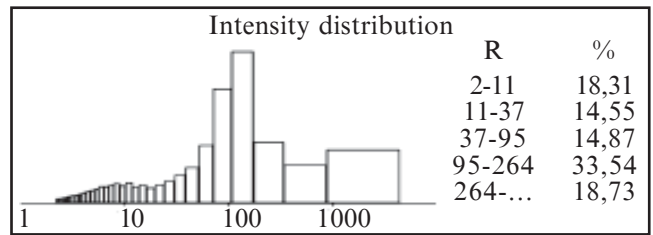
молекулярна субфракція (95–264 нм) дала внесок у світлорозсіяння 16,46 %, також виявлено надмолекулярну фракцію з радіусом більше 264 нм із внеском у гістограму 1,88 %. Поява цих частинок пояснюється утворенням при імунізації циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), гідродинамічні радіуси котрих значно перевищують розмір 264 нм. Проте їх внесок в усереднену гістограму був значно меншим, ніж в імунованих тварин, що може бути пов'язано зі здатністю МІГУ-1 зв'язувати найбільш високомолекулярні ЦІК, у чому полягає його перевага (рис. 1, *е*).

Після введення інтактним тваринам гептралу дозою 20 мг/кг ЛК-спектр СК має чітку бімодальну конфігурацію. Внесок частинок із радіусом 2–11 нм дорівнює 15,34 %, їх кількість ступінчасто зростає та досягає піка в ділянці 10–20 нм. Ці частинки відповідають альбуміновим і глобуліновим білкам СК, значне підвищення котрих свідчить про активацію білоксинтезуючої функції печінки, що є позитивним для гепатопротекторного препарату. Надалі в гістограмі спостерігається спад (ділянка 30–60 нм). Внесок частинок із радіусом 11–37 нм дорівнює 19,85 %. Пік гістограми припадає на ділянку частинок із радіусом 95–264 нм, їх внесок у світлорозсіяння — 35,78 %. Надвисокомолекулярна фракція (264–1000 нм) дорівнює 12,68 % внеску (рис. 1, *ж*).

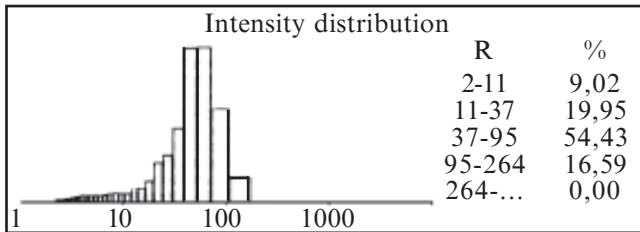
ЛК-спектр СК тварин, яким вводили гептрал дозою 20 мг/кг на фоні імунізації ЕБ, має яскраво виражену бімодальну конфігурацію. Внесок низькомолекулярних частинок (2–11 нм) хвилеподібно зростає, а потім спостерігається спад внеску. Пік припадає на частинки з радіусом 7–8 нм, їх удвічі більше, ніж у неімунованих тварин, що може бути пов'язано з початком синтезу антитіл, фракції котрих якраз знаходяться у цій ділянці світлорозсіяння. Загальний внесок низькомолекулярної



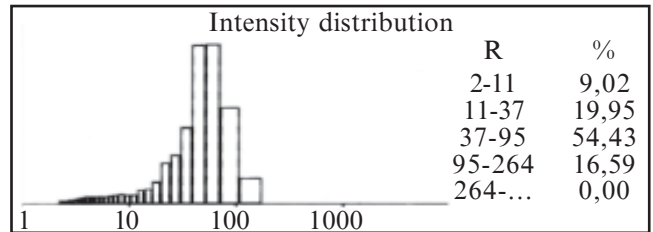
a — інтактні



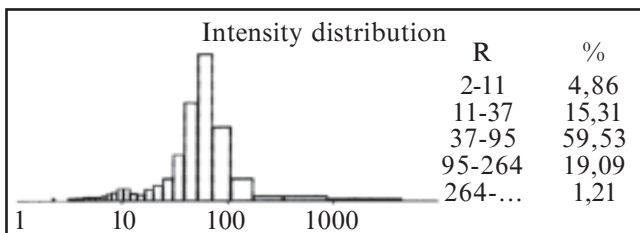
б — імунізовані



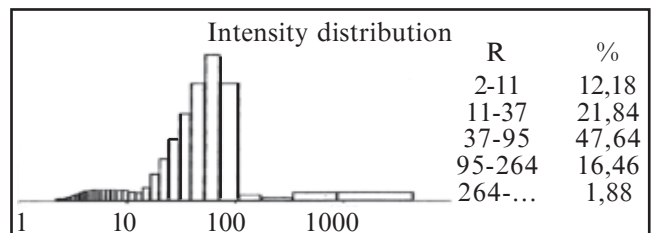
в — інтактні + МІГУ-1 (10 мг/кг)



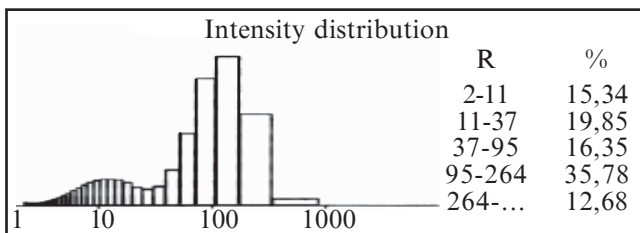
з — імунізовані + МІГУ-1 (74 мг/кг)



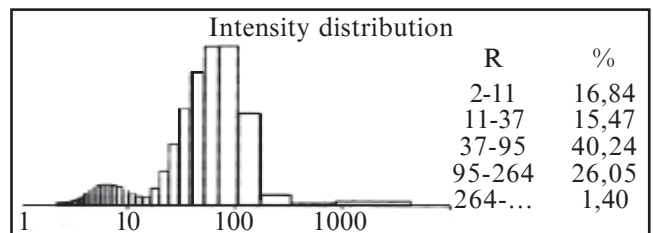
д — інтактні + МІГУ-1 (147 мг/кг)



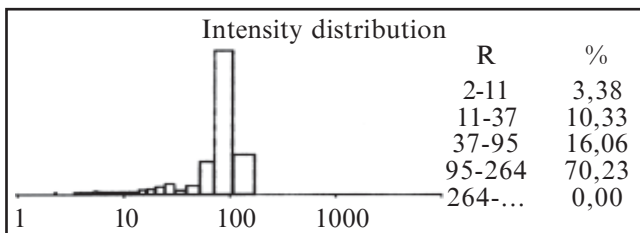
е — імунізація + МІГУ-1 (10 мг/кг)



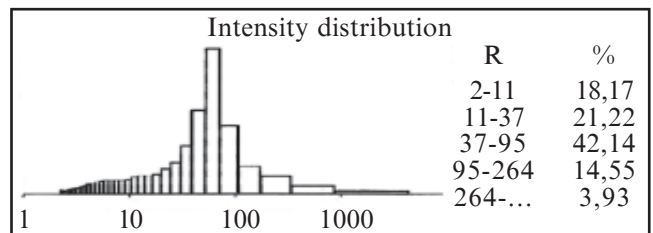
ж — інтактні + гептрал (20 мг/кг)



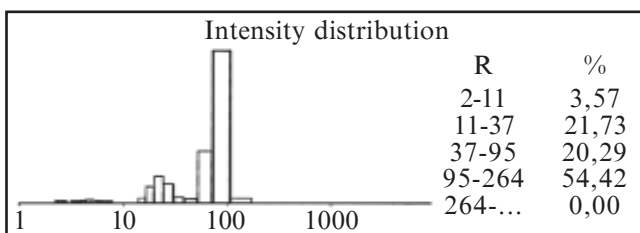
з — імунізація + гептрал (20 мг/кг)



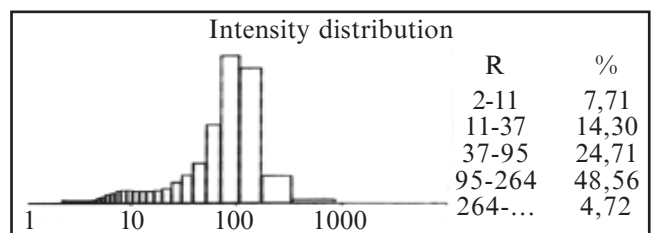
у — інтактні + гептрал (40 мг/кг)



к — імунізація + гептрал (40 мг/кг)



л — інтактні + есенціале (80 мг/кг)



м — імунізація + есенціале (80 мг/кг)

Рис. 1. Гістограми розподілу субфракцій світлорозсіюючих частинок сироватки крові щурів при курсовому введенні гепатопротекторів інтактним та імунізованим тваринам

фракції в світлорозсіяння дорівнює 16,84 %. Серед частинок середньомолекулярної фракції спостерігається ступінчасте збільшення внеску в світлорозсіяння (40,24 %), добре виражений пік у ділянці 80–95 нм. Високомолекулярна фракція (радіус частинок 95–264 нм) дає 26,05 % у світлорозсіяння. В гістограмі також представлена надвисокомолекулярна фракція частинок, характерна для імунізованих тварин, із внеском у світлорозсіяння 1,40 %. Зростання внеску в світлорозсіяння частинок із гідродинамічним радіусом 2–11 нм можна пояснити активацією гептралом синтезу імуноглобулінів, радіуси котрих знаходяться в цій ділянці гістограми (рис. 1, з).

Усереднена гістограма ЛК-спектрів СК тварин, яким вводили гептрал дозою 40 мг/кг, відрізнялася від такої в інтактних тварин, а також від описаної вище. Внесок частинок низькомолекулярної фракції з радіусом 2–11 нм приблизно однаковий і дорівнює 3,38 %. Середньомолекулярна фракція піків не утворює, її частка в світлорозсіянні — 26,4 %. Найбільший внесок у світлорозсіяння дають частинки високомолекулярної фракції (95–264 нм) — 70,23 % із піком у ділянці 90–100 нм (рис. 1, и).

При імунізації тварин ЕБ одночасно з початком введення гептралу дозою 40 мг/кг гістограма ЛК-спектра СК має пірамідальну конфігурацію. Плавно зростає внесок у світлорозсіяння низько-, а потім середньомолекулярних частинок, добре виражений один пік у ділянці з радіусом 70–80 нм. Після цього на гістограмі спостерігається спад внеску частинок. Низькомолекулярна фракція добре виражена (18,70 % внеску), загальний внесок у світлорозсіяння середньомолекулярних частинок дорівнює 63,36 %. У гістограмі також представлена характерна для імунізованих тварин надвисокомолекулярна фракція — 3,93 % (рис. 1, к).

Усереднена гістограма ЛК-спектра СК тварин, яким вводили гепатопротектор есенціале терапевтичною дозою 80 мг/кг без імунізації, подібна до такої у тварин, яким вводили препарат МІГУ-1 дозою 10 мг/кг, проте вірогідно відрізняється від гістограм інтактних тварин. Вона має «розірваний» характер і два піки. Низькомолекулярна фракція слабо виражена, її внесок у світлорозсіяння — всього 3,57 %. Частинки з радіусом 9–20 нм у гістограмі відсутні. Загальний внесок у світлорозсіяння середньомолекулярних частинок — близько 42,00 %, є пік у ділянці 30–40 нм. Високомолекулярна фракція дає найбільший внесок у світлорозсіяння (54,42 %) з піком у ділянці частинок 90–100 нм. Фракція надвеликих частинок не представлена (рис. 1, л).

В умовах імунізації тварин одночасно з початком введення препарату порівняння есенціале ЛК-спектр СК нагадує такий у інтактних тварин. Низькомолекулярні частинки з радіусом 2–6 нм дають приблизно однаковий внесок, надалі спостерігається плавне зростання внеску частинок із радіусом 6–10 нм із переходом у плато до розміру 40 нм. Після цього спостерігається ступінчасте збільшення внеску середньомолекулярних частинок, що досягає піка в ділянці 90–95 нм. На цю фракцію припадає близько 38,00 % внеску в світлорозсіяння. Кількість великих і надвеликих частинок становить більше ніж 50,00 % внеску в світлорозсіяння, проте ця фракція на гістограмі виражена в меншій мірі, ніж у імунізованих тварин без введення препарату (рис. 1, м).

Висновки

1. Зареєстровано гідродинамічні радіуси (у нанометрах) низько-, середньо-, високо- та надвисокомолекулярних частинок сироватки крові та їх внесок у світлорозсіяння при курсовому введенні МІГУ-1 та гепт-

ралу порівняно з відомим препаратом есенціале.

2. На фоні імунізації в гістограмах досліджених тварин з'являються частинки надвеликих гідродинамічних радіусів, що свідчить про утворення циркулюючих імунних комплексів. Введення речовин на фоні імунізації призводить до суттєвого зменшення внеску цих фракцій.

3. Доведено цінність методу ЛКС-метрії для порівняння дії МІГУ-1, гептралу й есенціале на показники сироваткового гомеостазу. Введення гептралу дозою 20 мг/кг призводить до відносного збільшення частинок із гідродинамічним радіусом 2–11 нм, до складу яких входять білки (альбуміни та глобуліни), значне підвищення котрих свідчить про активацію білоксинтезуючої функції печінки, що є позитивним для гепатопротекторного препарату.

4. Введення МІГУ-1 дозою 147 мг/кг призводить до появи в гістограмі частинок високомолекулярної фракції, що свідчить про токсичну дію МІГУ-1 у цій дозі.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бажора Ю. И., Носкин Л. А. Лазерная корреляционная спектроскопия в медицине. — Одесса: Друк, 2002. — 400 с.
2. Лазерная корреляционная спектроскопия сыворотки крови: Метод. рекомендации / Ю. И. Бажора, В. С. Соколовский, В. И. Кресюн и др. — Одесса, 1995. — 15 с.
3. Годован В. В., Сейфулліна І. Й. Координаційні сполуки германію як нові гепатопротекторні засоби // Одес. мед. журнал. — 1997. — № 1. — С. 10-12.
4. Годован В. В. Мембранотропні ефекти нових похідних нікотинової кислоти // Ліки. — 1996. — № 4. — С. 57-62.
5. Данилова Г. В., Вдовиченко В. І. Вплив гептралу на активність перекисних і антиоксидантних процесів у хворих на хронічні захворювання // Ліки. — 1998. — № 1. — С. 31-33.
6. Горьков В. А., Раюшкин В. А., Олейчик І. В. Адеметионин (гептрал): природний антидепрессант, гепатопротектор и анальгетик // Фарматека. — 2001. — № 2. — С. 40-44.

ВПЛИВ ГЕПАТОПРОТЕКТОРІВ ГЕПТРАЛУ ТА МІГУ-1 НА ПОКАЗНИКИ ЛАЗЕРНОЇ КОРЕЛЯЦІЙНОЇ СПЕКТРОСКОПІ СИРОВАТКИ КРОВІ

Зарєстровані гідродинамічні радіуси (у нанометрах) низько-, середньо-, високо- і надвисокомолекулярних частинок сироватки крові та їх внесок у світлорозсіяння при курсовому введенні гепатопротекторів МІГУ-1 і гептралу порівняно з відомим препаратом есенціале. Доведена діагностична цінність методу ЛКС-метрії в оцінці сироваткового гомеостазу при введенні нових препаратів МІГУ-1 і гептралу порівняно з відомим препаратом есенціале. Введення гептралу дозою 20 мг/кг, на відміну від дози 40 мг/кг, призводить до появи на гістограмі частинок із гідродинамічним радіусом 2–11 нм, що відповідає фракції низькомолекулярних білків — альбумінів і глобулінів. Показано, що на фоні імунізації еритроцитами барана в гістограмах досліджуваних тварин з'являються частинки надвеликих гідродинамічних радіусів, що свідчить про утворення циркулюючих імунних комплексів.

Ключові слова: лазерна кореляційна спектроскопія, гептрал, МІГУ-1, есенціале.

LASER CORRELATIVE SPECTROSCOPY OF BLOOD SERUM UNDER CONDITIONS OF TREATMENT WITH HEPTRAL AND MIGU-1 HEPATOPROTECTORS

The hydrodynamic radii (nm) of blood serum particles of low, medium, high and ultra-high molecular weight and their contribution to light dissipation were registered under conditions of treatment course with Heptral and MIGU-1 hepatoprotectors. These results were compared with results of well-known medicament Essenciale. It was ascertained that LCS method is valuable in diagnosis of hepatoprotective activity of new medicaments MIGU-1 and Heptral in comparison with well-known Essenciale. Heptral introduction in the dose of 20 mg/kg leads to particles with hydrodynamic radius 2–11 nm appearing on the histogram. These particles appeared to be a fraction of low-weight proteins – albumins and globulins. The results were different from those with 40 mg/kg dose. It was showed that in the case of immunization with ram's erythrocytes particles with ultra-high hydrodynamic radii appear on the histogram. That indicates formation of circulating immune complexes.

Key words: laser correlative spectroscopy, heptral, MIGU-1, essenciale.

УДК 616-002.5-079.4:577.21:615.015.8

В. Й. Кресюн¹, *д-р мед. наук,*К. О. Антоненко¹,О. К. Лобанов²,В. А. Штанько¹, *канд. мед. наук, доц.*

ПОШИРЕНІСТЬ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ У ЗБУДНИКА ТУБЕРКУЛЬОЗУ ТА ІНФОРМАТИВНІСТЬ ЇЇ ГЕНОТИПІЧНОГО ВИЗНАЧЕННЯ

¹ Одеський державний медичний університет,² Одеська обласна клінічна протитуберкульозна лікарня

Вступ

Як відомо, туберкульоз нині — найпоширеніша інфекційна хвороба. З 1995 р. в Україні було зарєстровано епідемію цієї хвороби. За останні роки (2002–2005) захворюваність на усі форми туберкульозу збільшилася на 7,0% (з 75,6 на 100 тис. населення у 2002 р. до 84,1 — у 2005 р.). У 2005 р. виявлено 39 608 нових випадків захворювання на туберкульоз. Найвищими показники залишаються у південно-східних регіонах України, зокрема в Одеській області — 95,3 на 100 тис. населення (в 1,1 разу більше середньостатистичного показника в Україні) [1–3].

За останні чотири роки (2002–2005) смертність від усіх форм туберкульозу збільшилася на

23,4% (у 2002 р. — 20,5 на 100 тис. населення; у 2005 р. — 25,3), зокрема в Одеській області — 28,5 на 100 тис. населення (в 1,1 разу більше середньостатистичного показника в Україні) [2; 3].

Одним із основних факторів, що сприяє зростанню захворюваності на туберкульоз, є швидке поширення штамів мікобактерій туберкульозу (МБТ), резистентних до протитуберкульозних препаратів [4; 5]. Первинна резистентність безпосередньо залежить від частоти виявлення набутої нечутливості; чим більше хворих виділяють стійкі штами мікобактерій, тим більша ймовірність здорових осіб інфікуватися хіміорезистентними МБТ. Важливого практичного значення набуває полі-

хіміорезистентність, а особливо її різновид — мультирезистентність (резистентність до дії ізоніазиду та рифампіцину). За даними ВООЗ, у світі близько 50 млн людей інфіковано резистентними до антибактеріальних препаратів штамми МБТ; щороку відсоток виникнення нових випадків туберкульозу з первинною медикаментозною стійкістю збільшується [6–8].

Для підвищення ефективності боротьби з цією інфекцією в Україні впроваджується розробка і втілення державної системи моніторингу туберкульозу, обліково-звітної документації, адаптованих до міжнародних норм і стандартів. Так, згідно із наказами МОЗ України № 318 від 24.05.2006 р. і № 385 від 09.06.2006 р., рекомендується

ся застосовувати поділ хворих на клінічні та диспансерні категорії, адаптовані до міжнародної протитуберкульозної стратегії [9–11].

Серед заходів також рекомендуються розробка та вивчення закономірностей епідеміологічного процесу в країні, окремих регіонах і методів керування ним. Це завдання має розв'язуватися переважно за допомогою генетичних медико-біологічних лабораторій, що належать до IV рівня мікробіологічних дослідних установ [12].

Основна роль у лабораторній діагностиці резистентності збудника туберкульозу практично в усіх країнах світу належить бактеріологічним методам. Однак останнім часом вагомішими стають молекулярно-генетичні методи. Також у літературі з'явилися дані щодо визначення медикаментозної чутливості мікобактерій до різних антибактеріальних препаратів за допомогою мультиплексної аель-специфічної полімеразно-ланцюгової реакції (МАС-ПЛР). У літературі описана методика визначення мутантних послідовностей у гені *katG* [13], виникнення яких спричинює медикаментозну резистентність до ізоніазиду. Основними перевагами цього методу є значно більша чутливість і швидкість отримання результатів, що відіграє вирішальну роль у призначенні адекватної фармакотерапії.

Останнім часом усе суттєвішого значення набуває відстеження циркуляції такої родини штамів, як *Beijing*, якій притаманний високий рівень медикаментозної резистентності. Розв'язала цю проблему методика виявлення належності штамів МБТ до родини *Beijing* із застосуванням методу визначення інсерційної послідовності IS6110 у регіоні між генами *dnaA* і *dnaN* [14].

Метою даного дослідження було вивчення розповсюдженості медикаментозної чутливості збудника туберкульозу та визначення інформативності детекції резистентності до ізоніазиду на прикладі Одеського

регіону за допомогою МАС-ПЛР.

Матеріали та методи дослідження

Для вивчення розповсюдженості резистентних штамів *M. tuberculosis* був проведений ретроспективний аналіз бактеріологічних досліджень на стійкість до протитуберкульозних препаратів I ряду, виконаних у бактеріологічній лабораторії Одеської обласної клінічної протитуберкульозної лікарні (ОКТЛ) протягом лютого–червня 2006 р. Згідно з наказом МОЗ України № 384 від 09.06.2006 р., визначення медикаментозної чутливості виділених культур *M. tuberculosis* необхідно обов'язково проводити до стрептоміцину, ізоніазиду, етамбутолу, рифампіцину та піразинаміду [10]. Для визначення медикаментозної резистентності застосовували метод абсолютних концентрацій на твердому живильному середовищі Левенштейна — Єнсена із застосуванням стандартних концентрацій протитуберкульозних препаратів.

Для отримання статистичних даних вивчали медичні карти пацієнтів, що перебувають чи перебували на лікуванні в ОКТЛ.

Виділення культур збудника туберкульозу проводили на базі бактеріологічної лабораторії ОКТЛ методом пасажів одноразової мікробіологічної петлі за пророслими культурами збудника туберкульозу на твердому живильному середовищі Левенштейна — Єнсена; отримані фрагменти культур вносили до одноразової пробірки Еппендорфа з подальшим додаванням розчину хлороформу й утриманням у термостаті при 95 °С протягом 20 хв.

Для визначення мутацій у гені *katG* використовували МАС-ПЛР із застосуванням трьох праймерів [13]. За умов відсутності мутації в кодоні 315 гена *katG* внутрішній зворотний праймер *katg5R* приєднувався до другої основи (Г) кодона 315 (АГЦ). У результаті 292 п. н. фрагмент ампліфікувався також

за участі зовнішнього прямого праймера *katg0F*. За умов мутації у цьому кодоні 292 п. н. фрагмент не ампліфікуватиметься, і два зовнішніх праймери *katg0F* і *katg4R* будуть ампліфікувати цілий фрагмент, що складається з 435 п. н.

Для виявлення родини штамів *Beijing* визначали інсерційну послідовність IS6110 у регіоні між генами *dnaA* і *dnaN* методом ПЛР [14].

Статистичну обробку отриманих матеріалів проводили за допомогою пакета програм Microsoft Excel.

Результати дослідження та їх обговорення

Загалом виділено 102 культури збудника туберкульозу, але, на жаль, медичні карти 4 пацієнтів були відсутні, тому для аналізу взаємозв'язку наявності мутації гена *katG* і статистичних даних вивчені медичні карти хворих, від яких виділено культури.

Згідно з отриманими даними, серед 98 культур *M. tuberculosis* тільки 11 зразків (11,2 %) виявились чутливими до всіх п'яти препаратів першого ряду; водночас нечутливими до ізоніазиду були 54 культури (55,1%), до піразинаміду — 38 культур (38,8 %), до етамбутолу — 51 культура (52,0 %). Найбільша резистентність спостерігалася до стрептоміцину — 60 культур із 98 (61,2%) і рифампіцину — 80 культур (81,6 %). Такі показники, як мультирезистентність і резистентність до всіх п'яти протитуберкульозних препаратів першого ряду, спостерігалися відповідно в 49 (50,0 %) і 21 (21,4 %) випадках із 98, що досліджувалися.

Із 98 культур найбільша частина виділена від хворих із вперше діагностованим туберкульозом (ВДТБ), а саме — 69. Другу і третю за чисельністю групи становили хворі на хронічний туберкульоз легень (ХТБ) і рецидивний туберкульоз (РТБ) — 21 і 8 відповідно.

Рівні культуральної резистентності до протитуберкульозних препаратів першого ряду серед хворих на ВДТБ, ХТЛ і

Показники культуральної медикаментозної резистентності до протитуберкульозних препаратів першого ряду у хворих на туберкульоз легень за даними ретроспективного аналізу

Показники резистентності	ВДТБ		ХТБ		РТБ		Загалом	
	кількість	%	кількість	%	кількість	%	кількість	%
Чутливість до всіх п'яти препаратів	10	14,5	1	4,8	0	0	11	11,2
Резистентність до Н	36	52,2	15	71,4	3	37,5	54	55,1
Резистентність до R	53	76,8	20	95,2	7	87,5	80	81,6
Резистентність до Z	25	36,2	10	47,6	3	37,5	38	38,8
Резистентність до S	39	56,5	15	71,4	6	75,0	60	61,2
Резистентність до E	33	47,8	13	61,9	5	62,5	51	52,0
Мультирезистентність	31	44,9	15*	71,4*	3	37,5	49	50,0
Резистентність I ряду	11	15,9	8*	38,1*	3	37,5	21	21,4
Усього	69	100,0	21	100,0	8	100,0	98	100,0

Примітка.* — $P < 0,05$ відносно показників хворих із ВДТБ. Скорочення: Н — ізоніазид; R — рифампіцин; Z — піразинамід; S — стрептоміцин; E — етамбутол; ВДТБ — туберкульоз, діагностований вперше; ХТБ — хронічний туберкульоз; РТБ — рецидивний туберкульоз.

РТЛ, за даними ретроспективного аналізу, наведені в табл. 1.

Згідно із запровадженою в Україні DOTS і DOTS-плюс стратегією, хворих на туберкульоз поділили на 4 категорії. З 98 досліджуваних пацієнтів до категорії I зараховано 48 (49,0 %) хворих, до категорії II — 24 (24,5 %) і до категорії IV — 25 (25,5 %). Одна хвора належала до категорії III (1,0 %), але, зважаючи на незначну чисельність групи, ми у подальшому не визначали рівень медикаментозної резистентності у цій категорії. Розповсюдженість медикаментозної резистентності серед вищезазначених категорій наведено на рис. 1.

Серед 102 отриманих ДНК-ізолятів культур збудника мутація в кодоні 315 гена *katG* виявлена в 56 (54,9 %) ізолятах, відповідно мутація відсутня в 46 (45,1 %) ізолятах (рис. 2). Серед 56 ізолятів, що мали мутацію кодона 315 гена *katG*, 47 (83,9 %) резистентні, згідно з даними культурального методу, водночас 9 (16,1 %) чутливі до дії ізоніазиду. Далі, серед 46 ізолятів без мутації 39 (84,8 %) культур — чутливі до дії ізоніазиду, а 7 (15,2 %) — резистентні.

При дослідженні внеску даної мутації у формування нечутливості до ізоніазиду встановлено, що він становив близько 87,0 %.

Дані про належність досліджених штамів до родини *Beijing* наведено в табл. 2. Згідно з цією таблицею саме серед ізолятів із мутацією *katG* дещо більше половини штамів належать до родини *Beijing*, тимчасом як серед ізолятів без такої мутації штамми родини *Beijing* у 2,5 рази рідше спостерігаються, ніж штамми інших родин ($P < 0,05$). Поширеність штамів родини *Beijing* се-

ред ізоніазид-чутливих і резистентних ізолятів, за даними культурального методу, загалом повторювала вищезазначену закономірність (див. табл. 2).

Серед хворих, що мають штам *M. tuberculosis* із мутацією в кодоні 315 гена *katG*, трохи переважали люди молодшого віку (до 40 років), тимчасом як відсутність такої мутації частіше спостерігалась у старшому

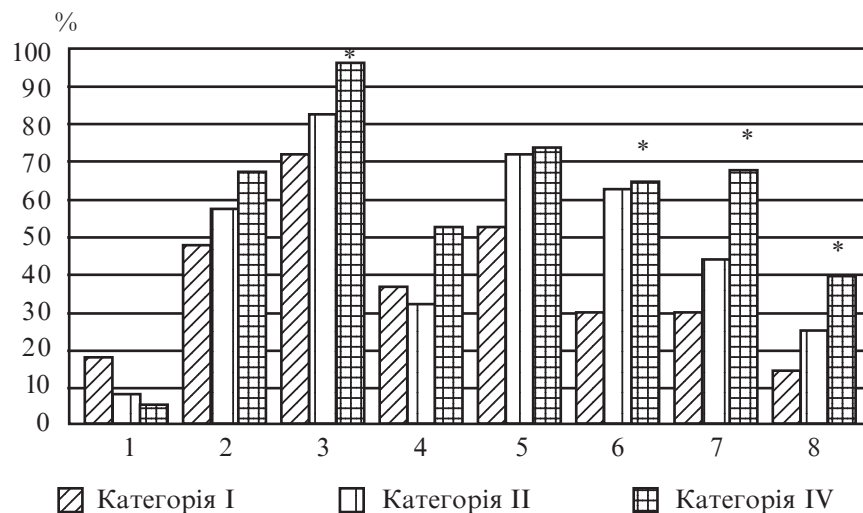


Рис. 1. Рівень медикаментозної резистентності культур збудника туберкульозу до головних протитуберкульозних препаратів у хворих на туберкульоз легень, які належать до різних категорій (I, II, IV)

Примітка.* — $P < 0,05$ відносно категорії I; 1 — чутливість до всіх п'яти протитуберкульозних препаратів першого ряду; 2 — резистентність до ізоніазиду; 3 — резистентність до рифампіцину; 4 — резистентність до піразинаміду; 5 — резистентність до стрептоміцину; 6 — резистентність до етамбутолу; 7 — мультирезистентність; 8 — резистентність до I ряду протитуберкульозних препаратів.

Наявність мутації
в гені *katG*

Відсутність мутації
в гені *katG*

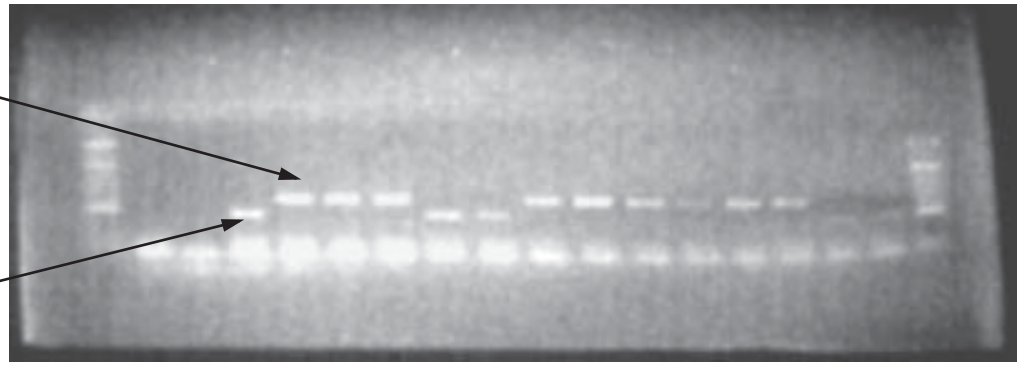


Рис. 2. Мультиплексна полімеразно-ланцюгова реакція мутації в кодоні 315 гена *katG*

Таблиця 2
Розповсюдженість штамів *M. tuberculosis* родини *Beijing*
серед ізоніазид-резистентних та ізоніазид-чутливих ізолятів
за даними культурального методу та полімеразно-ланцюгової реакції

Штами <i>M. tuberculosis</i>	Полімеразно-ланцюгова реакція		Культуральний метод	
	<i>katG</i> мутація	<i>katG</i> дикий тип	Н-резистент- ність	Н-чутливість
<i>Beijing</i>	31 (55,4 %)	13 (28,3 %)	29 (53,7 %)	15 (31,3 %)
не <i>Beijing</i>	25 (44,6 %)	33 (71,7 %)*	25 (46,3 %)	33 (68,7 %)*
Усього	56 (100 %)	46 (100 %)	54 (100 %)	48 (100 %)

Примітка. * — $P < 0,05$ відносно родини *Beijing*.

віці (після 40 років). Як у групі хворих, що мають штам *M. tuberculosis* із мутацією, так і в протилежній групі переважали чоловіки (майже 80 %), яких було у 4 рази більше, ніж жінок. Серед міських мешканців, хворих на туберкульоз, близько 65 % були носіями збудника туберкульозу з мутацією кодона 315 гена *katG*, серед сільських жителів цей показник сягав 46 %.

Цікаво, що належність хворих до В (III) групи майже в 4 рази зменшувала ризик появи мутації ($P < 0,05$). Зловживання алкоголем (81–89 %), паління (41–51 %) і ВІЛ-інфекція (30 %) були майже однаково поширені як у групі з мутацією *katG*, так і в протилежній групі (рис. 3).

Водночас, досліджувані хворі, в яких виділяли збудника туберкульозу з мутацією, майже втричі частіше вживали наркотики ($P < 0,05$) і в 2,5 рази частіше перебували в місцях позбавлення волі ($P < 0,05$). Також у групі з мутацією в кодоні 315 гена *katG* вірогідно більше випадків контакту з хворими на

туберкульоз в анамнезі та вдвічі більше випадків попереднього лікування протитуберкульозними препаратами ($P < 0,05$) (див. рис. 3).

Терміни знаходження хворих у протитуберкульозному стаціонарі, в яких виділяли *M. tuberculosis* із мутацією чи без мутації *katG*, майже не відрізнялися — близько 52–56 % пацієнтів лікувалися стаціонарно понад 90 днів. Однак 23–26 % хворих залишали лікарню раніше 60 днів. Під час госпіталізації у 82 і 90 % пацієнтів виявляли збудника туберкульозу відповідно без мутації та з мутацією за допомогою мікроскопії. Деструкція в легенях спостерігалась у 80–85 % випадків в обох групах. Водночас, якщо мутація кодона 315 гена *katG* майже рівномірно розподілялася серед пацієнтів, що належали до I (30,8 %), II (32,7 %) і IV (34,6 %)

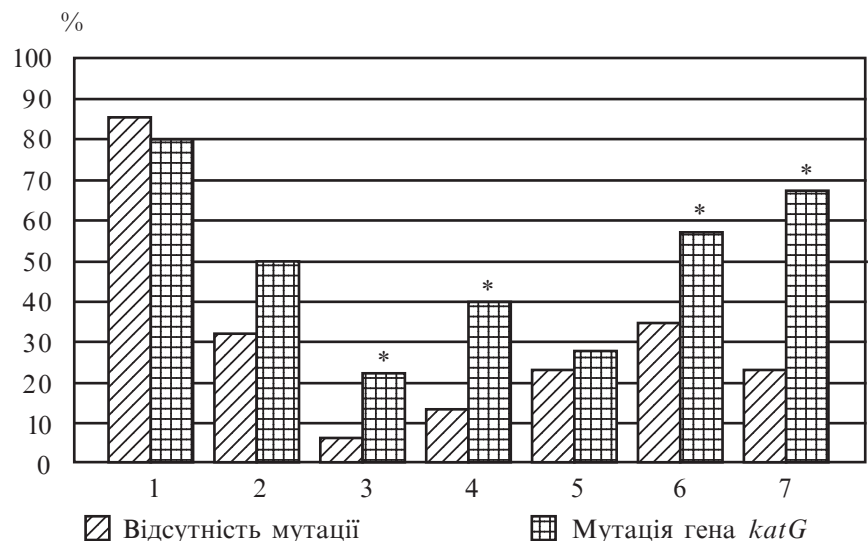


Рис. 3. Вплив різних факторів на розповсюдженість мутації в кодоні 315 гена *katG*

Примітка. * — $P < 0,05$ відносно категорії I; 1 — паління; 2 — зловживання алкоголем; 3 — вживання наркотиків; 4 — перебування в місцях позбавлення волі; 5 — ВІЛ-інфекція; 6 — контакт із хворим на туберкульоз; 7 — попереднє лікування протитуберкульозними препаратами.

категорій, то збудник туберкульозу без цієї мутації головним чином виявлявся у хворих I категорії (71,1 %) і значно рідше — у II (17,8 %, $P < 0,05$) і IV (11,1 %, $P < 0,05$) категорій.

Серед обстежених, що виділяли збудника туберкульозу з мутацією *katG*, втричі рідше спостерігалось розсмоктування туберкульозних інфільтратів і вогнищ (у тому числі й часткове) та рубцювання туберкульозних порожнин і частіше в легенях зберігалися процеси інфільтрації, розпаду й обсіменіння (рис. 4). Також майже втричі частіше на час виписування у хворих реєструвалося бактеріовиділення як за даними мікроскопії, так і культурального методу, ніж у групі без даної мутації. Припинення бактеріовиділення, за даними мікроскопії, на час виписування у групі, де не спостерігалась мутація, дорівнювало 73,7 % і лише у 26,3 % випадків — у групі, що характеризувалася мутацією кодона 315 гена *katG* ($P < 0,05$). До 120-го дня лікування бактеріовиділення, за показниками мікроскопії, припинялось у 96,4 % пацієнтів (мутація *katG* відсутня) та у 72,7 % (мутація *katG* наявна, $P < 0,05$). Однак бактеріовиділення на час виписування, за даними посіву, зберігалось у 84–92 % хворих (див. рис. 4).

Пацієнти, що виділяли мутантний штам збудника туберкульозу, частіше переривали терапію (49,0 %, $P < 0,05$), тимчасом як хворі на туберкульоз, які виділяли немутантний штам, після завершення курсу частіше виписувалися для амбулаторного лікування (34,8 %, $P < 0,05$). Мутація в кодоні *katG* супроводжувалася майже в 7 разів вищою смертністю ($P < 0,05$).

Аналізуючи вищенаведені дані про частоту виявлення медикаментозно резистентних штамів *M. tuberculosis* в Одеському регіоні, можна зробити висновки про виражену тенденцію до збільшення частки резистентних і мультирезистентних штамів протягом 2000–2006 рр., а також про зростання кількості штамів, резистентних до 3–

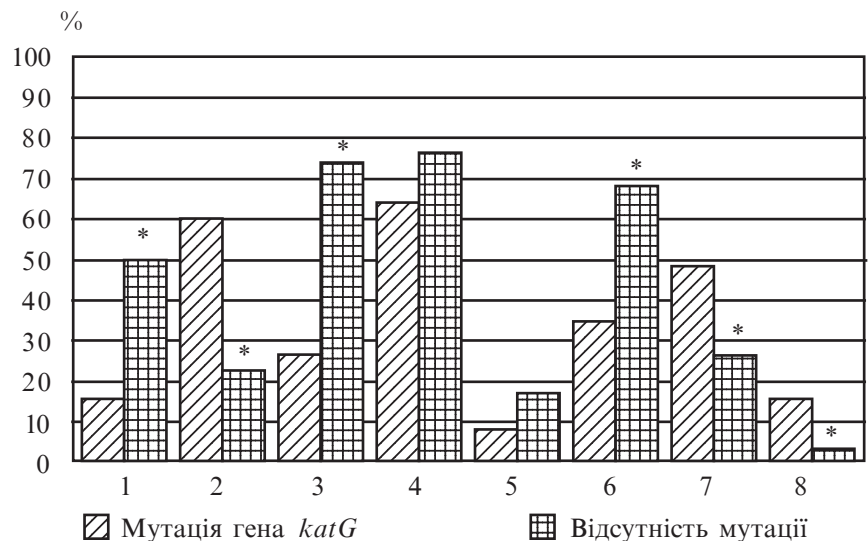


Рис. 4. Ефективність лікування та причини виписування хворих на туберкульоз, які виділяли *M. tuberculosis* із мутацією в кодоні 315 гена *katG* та без неї

Примітка. * — $P < 0,05$ відносно аналогічного показника групи з мутацією гена *katG*; 1 — часткове розсмоктування, рубцювання; 2 — збереження бактеріовиділення за мікроскопією та культурою на час виписування; 3 — припинення бактеріовиділення за мікроскопією на час виписування; 4 — припинення бактеріовиділення за мікроскопією до 120 днів; 5 — виписування хворих із продовженням лікування поза стаціонаром; 6 — виписування хворих у зв'язку з перервою лікування; 7 — смерть хворого протягом року (2006).

5 препаратів [15]. Зокрема, резистентність до ізоніазиду в 2000 р. становила 25,0 %, у 2002 р. — 37,8 %, а в 2006 р. — уже 55,1 % (52,2 % для ВДТБ); резистентність до рифампіцину в 2000 р. дорівнювала 19,5 %, у 2002 р. — 35,7 %, а в 2006 р. — більш ніж подвоїлася — 81,6 % (76,8 % для ВДТБ); мультирезистентність у 2000 р. була 11,7 %, у 2002 р. — 22,4 %, у 2006 р. — знову подвоїлася до 50,0 % (44,9 % для ВДТБ). І, навпаки, кількість штамів, чутливих до дії всіх протитуберкульозних препаратів, у 2000 р. сягала 42,3 %, у 2002 р. — скоротилася до 32,3 %, а в 2006 р. — знизилася до 11,2 % (14,5 % для ВДТБ). Це явище є клінічно й епідеміологічно небезпечним.

Цілковим зрозуміло, що найбільш однакові мультирезистентність і резистентність до препаратів першого ряду спостерігались у пацієнтів із хронічним туберкульозом легень, а також у хворих, які належать до IV категорії.

Серед отриманих ДНК-ізолятів збудника мутація в кодоні 315 гена *katG* спостерігалася в

54,9 % випадків. Водночас було встановлено, що серед штамів, резистентних до ізоніазиду, за культуральними даними, близько 87,0 % мали таку мутацію. Це трохи не збігається з попередніми показниками [16], згідно з якими у 100 % культурально резистентних штамів наявна мутація в кодоні 315 гена *katG*. Щоправда сам автор повідомляє, що в Миколаївській області цей рівень дорівнює 95 %. Отже, ці відхилення незначні й, можливо, вказують на зміни у внеску даної мутації у нечутливість до ізоніазиду.

Згідно з отриманими даними, розповсюдженість штамів із родини *Beijing* становила 43,1 %, що трохи вище показників 2003 р. — 39,6 %. Отримані результати свідчать також про значну розповсюдженість мутації серед штамів родини *Beijing*, що також знаходить підтвердження в інших роботах [16].

Серед факторів, які можуть збільшувати ризик розвитку мутації в кодоні 315 гена *katG*, привертають увагу вживання наркотичних засобів, перебування

у місцях позбавлення волі, наявність туберкульозного контакту в анамнезі. Останні дві закономірності свідчать швидше про передачу вже мутованого збудника туберкульозу, аніж про розвиток мутації безпосередньо в організмі хворого. Це також може підтверджувати тенденція до більшого рівня мутації гена *katG* серед міських мешканців, де велика скупченість людей і більша ймовірність інфікування. Такі шкідливі звички, як паління та зловживання алкоголем, є дуже поширені — 80–90 % і близько 50 % відповідно — серед обох груп хворих на туберкульоз.

Терміни перебування на стаціонарному лікуванні хворих на туберкульоз, яких досліджували, виділяючи мутований або немутований штам збудника цієї інфекції, були майже однаковими, отже, тривалість терапії не впливала на виникнення мутації гена *katG*.

Під час госпіталізації у 82–90 % пацієнтів виявляли збудника туберкульозу під час мікроскопії, що відповідає світовим вимогам, а саме: підтвердження діагнозу даного захворювання за допомогою мікроскопії не менш як у 75 % хворих.

На користь розвитку мутації в кодоні 315 гена *katG* під час терапії свідчить більша частота мутацій серед пацієнтів II та IV категорій, які включають хворих із рецидивами, невдачами лікування, хронічною формою тощо. Цей же факт підтверджує більшу частоту мутації серед пацієнтів, які попередньо отримували протитуберкульозну фармакотерапію.

Наявність мутації в кодоні 315 гена *katG* зменшувала вірогідність процесів розсмоктування туберкульозних інфільтратів та рубцювання туберкульозних порожнин, збільшувала ймовірність бактеріовиділення під час виписування (за даними мікроскопії). Присутність мутантного штаму збудника туберкульозу збільшувала можливість переривання лікування та летальність. Зважаючи на приблизно однаковий термін

стаціонарного лікування хворих, яких досліджували, виділяючи мутантний або немутантний штам збудника хвороби, це можна пояснити необхідністю більш тривалої терапії носіїв мутантного штаму. Нарешті, наявність означеного штаму збудника туберкульозу асоціювалася зі збільшенням летальності майже у 7 разів.

Висновки

1. Протягом 2000–2006 рр. в Одеському регіоні спостерігається зростання рівня медикаментозної резистентності збудника туберкульозу до протитуберкульозних препаратів I ряду. Зокрема, мультирезистентність і резистентність до рифампіцину збільшилася більш ніж удвоє. І навпаки, кількість штамів, чутливих до дії всіх протитуберкульозних препаратів, зменшилася удвічі. Це явище клінічно й епідеміологічно небезпечне, оскільки підвищує ризик інфікування вже резистентними штамми *M. tuberculosis*.

2. Серед штамів, резистентних до ізоніазиду, за культуральними даними, близько 87,0 % мали мутацію у кодоні 315 гена *katG*. Розповсюдженість штамів родини *Beijing* становила 43,1 %, що дещо вище даних 2003 р. (39,6 %). Ці результати дуже близькі до аналогічних показників, отриманих у попередні роки в Одеському регіоні.

3. Перебування в місцях позбавлення волі, наявність туберкульозного контакту в анамнезі збільшують ризик виявлення мутації в кодоні 315 гена *katG*. Це може свідчити щонайперше про передачу вже мутованого збудника туберкульозу. Підтвердженням цього є тенденція зростання рівня мутації гена *katG* серед міських мешканців.

4. Тривалість перебування в стаціонарі хворих на туберкульоз обох груп була майже однаковою, отже, термін лікування не впливав на наявність мутації в гені *katG*.

5. Відзначалася більша частота мутацій *katG* серед хворих із рецидивами, невдачами лікування, хронічною формою ту-

беркульозу, а також у тих, що попередньо отримували протитуберкульозну терапію. Це свідчить про можливість розвитку мутації в кодоні 315 гена *katG* під час лікування.

6. Наявність мутації в кодоні 315 гена *katG* зменшувала вірогідність процесів розсмоктування туберкульозних інфільтратів і вогнищ та рубцювання туберкульозних порожнин, підвищувала ймовірність бактеріовиділення під час виписування. Присутність мутантного штаму збудника туберкульозу збільшувала можливість переривання лікування та летальність.

7. Метод визначення мутації в кодоні 315 гена *katG*, описаний у статті, після деякого вдосконалення може бути рекомендований для скринінг-визначення резистентності до ізоніазиду.

ЛІТЕРАТУРА

1. Від ефективного контролю за туберкульозом залежить національна безпека // Прес-реліз МОЗ України від 24.03.2005 р. (<http://www.moz.gov.ua/ua/main/press/?docID=3027>)
2. Лантєва Н. О. Епідеміологічна ситуація з туберкульозом в Україні за 2004 рік // Доповідь на засіданні вченої ради Інституту фізіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського АМН України 27 вересня 2005 р.
3. Показники здоров'я населення та діяльності закладів охорони здоров'я Одеської області за 2004–2005 рр. — Одеса, 2006. — 337 с.
4. Епідеміологія туберкульозу у світі, сучасні підходи до організації протитуберкульозних заходів / Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник, В. Г. Матусевич, Л. М. Антоненко // Укр. пульмонолог. журнал. — 2003. — № 4. — С. 5-10.
5. Ткач О. А. Чутливість мікобактерій туберкульозу до сучасних антимікобактеріальних препаратів у хворих на деструктивний туберкульоз легень // Там же. — 2004. — № 4. — С. 38-41.
6. Нечаєва О. Б., Скачкова Е. И., Фомина Н. И. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза в Свердловской области // Пробл. туберкулеза. — 2002. — № 9. — С. 8-11.
7. Laszlo A. The correlation between clinically resistant tuberculosis and laboratory drug resistance // Intern. J. Tuberc. and Lung Dis. — 2001. — Vol. 5, N 11. — P. 3-4.
8. Global tuberculosis control: WHO Report 2002. — Geneva, 2002. — 295 p.

9. *Наказ МОЗ України № 318 від 24.05.2006 р. «Протокол по впровадженню ДОТС-стратегії в Україні».* — К., 2006. — 47 с.

10. *Наказ МОЗ України № 384 від 09.06.2006 р. «Протокол надання медичної допомоги хворим на туберкульоз».* — К., 2006. — 87 с.

11. *Наказ МОЗ України № 385 від 09.06.2006 р. «Інструкція про клінічну класифікацію туберкульозу та її застосування».* — К., 2006. — 40 с.

12. *Фещенко Ю. І., Мельник В. М.* Стан і проблеми протитуберкульозної допомоги населенню України та шля-

хи її поліпшення // *Укр. пульмонолог. журнал.* — 2004. — № 2. — С. 6-11.

13. *Detection of Isoniazid-resistant Mycobacterium tuberculosis strains by a multiplex allele-specific PCR assay targeting katG codon 315 variation* / I. Mokrousov, T. Otten, M. Filipenko et al. // *J. Clin. Microbiol.* — 2002. — Vol. 40, N 7. — P. 2509-2512.

14. *Genotypic Analysis of Mycobacterium tuberculosis in Bangladesh and Prevalence of the Beijing Strain* / S. Banu, V. Gordon Stephen, Palmer Si et al. // *J. Clin. Microbiol.* — 2004. — N 42 (2). — P. 674-682.

15. *Показники стійкості мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів першого ряду в м. Одесі та Одеській області* / В. В. Николаєвський, В. Й. Кресюн, К. О. Пруднікова, О. К. Асмолов // *Одес. мед. журнал.* — 2004. — № 3. — С. 59-63.

16. *Николаевский В. В., Дробневски Ф. А., Бажора Ю. И.* Молекулярно-генетическая характеристика штаммов микобактерий, выделенных в Южном регионе Украины // *Цитология и генетика.* — 2004. — № 4. — С. 29-33.

УДК 616-002.5-079.4:577.21:615.015.8

В. Й. Кресюн, К. О. Антоненко, О. К. Лобанов, В. А. Штанько

ПОШИРЕНІСТЬ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ У ЗБУДНИКА ТУБЕРКУЛЬОЗУ ТА ІНФОРМАТИВНІСТЬ ЇЇ ГЕНОТИПІЧНОГО ВИЗНАЧЕННЯ

Метою даного дослідження було вивчити розповсюдженість медикаментозної резистентності збудника туберкульозу та визначити інформативність детекції резистентності до ізоніазиду на прикладі Одеського регіону за допомогою мультиплексної алель-специфічної полімеразно-ланцюгової реакції.

Протягом 2000–2006 рр. в Одеському регіоні спостерігається зростання рівня медикаментозної резистентності збудника туберкульозу до протитуберкульозних препаратів I ряду. Серед штамів, резистентних до ізоніазиду, за культуральними даними, близько 87,0 % мали мутацію у кодоні 315 гена *katG*. Належність до родини *Beijing* становила 43,1 %, що трохи перевищує дані 2003 р. (39,6 %).

Метод визначення мутації в кодоні 315 гена *katG*, відображений у статті, після деякого вдосконалення може бути рекомендований як скринінг-визначення резистентності до ізоніазиду.

Ключові слова: медикаментозна резистентність, ПЛР, туберкульоз, ген *katG*.

UDC 616-002.5-079.4:577.21:615.015.8

V. Y. Kresyun, K. O. Antonenko, O. K. Lobanov, V. A. Shtanko

SPREADNESS OF DRUG-RESISTANCE OF TUBERCULOSIS AGENT AND MEANING OF ITS GENOTYPING DETECTION

The goal of the present study was to evaluate the spreadness of drug-resistance and meaning of genotyping detection of isoniazide-resistance on the example of the Odesa region with the help of a simple multiplex allele-specific polymerization chain reaction.

During 2000–2006 in the Odesa region there is a significant rise of drug-resistance to the I line antituberculosis agents. Among isolates that are resistant to isoniazid approximately 87.0 % had mutation in codon 315 *katG*. Spreadness of *Beijing* family was 43.1 %, that exceeds a bit the data of 2003 (39.6 %).

Detection of isoniazid-resistance at codon 315 gene *katG*, given in the article, after certain improvement, can be recommended as screening-test for isoniazid-resistance.

Key words: drug-resistance, PCR, tuberculosis, gene *katG*.

УДК 616.12-008.46:658.011.56

Р. У. Накипбекова, канд. пед. наук

ОБ ОПЫТЕ МУЛЬТИМЕДИЙНОГО СОПРОВОЖДЕНИЯ ЛЕКЦИОННЫХ ЗАНЯТИЙ

*Южно-Казахстанская государственная медицинская академия, Шымкент,
Республика Казахстан*

Современные требования модернизации образования и развития единой информационной образовательной среды формируют парадигму активного обучения индивидуума, взамен старой парадигмы пассивного обучаемого.

«Все искусство воспитания и образования не более и не менее как искусство возбуждения», — писал Ф. А. Дистервег. Многие современные педагоги-исследователи поддерживают идею активизации обучения с использованием наглядности, путем наблюдения и обобщения, доведения рассуждений до самостоятельных выводов, которую проповедовали еще в XIX в. выдающиеся педагоги И. Г. Песталоцци и Ф. А. Дистервег.

Смена учения с информационно-репродуктивного на активно-творческое — веление времени. Становятся актуальными задачи развития информационного, дидактического и организационного обеспечения, создания дидактической индустрии, цель которой — выработка всей подлежащей изучению информации и превращение ее в форму, удобную для освоения без потерь содержания и качества [1].

В вузе, как известно, функционируют разнообразные организационные формы обуче-

ния. Вузовская лекция — главное звено дидактического цикла учебы. Основная дидактическая цель ее — формирование научных знаний, ориентировочной основы для последующего усвоения студентами изучаемого материала. Хорошая учебная лекция — это творческое общение преподавателя с аудиторией. Сообщаемый на занятии новый учебный материал хорошо усваивается студентами, если он активизирует мыслительную деятельность. Поэтому главное в лекции — вызвать активное внимание слушателей. Важнейшая задача для вузовского лектора — эффективная организация работы обучаемого на лекции, в основе которой лежит деятельный процесс, включающий слушание, понимание, осмысление материала и преобразование полученной информации в форму краткой записи, помогающей быстро восстановить основное содержание прослушанного [2].

Сегодня на первом месте в ходе обучения специалистов стоят задачи не столько максимального усвоения ими научной информации, сколько развитие творческого мышления, самостоятельного приобретения новых знаний. В педагогической практике приоритетными должны стать новые методы, способные активизировать обучаемых,

вовлечь их в процесс получения знаний, превратить из пассивных потребителей учебного материала в творческих соучастников получения новой информации [3].

Добиться понимания, хорошей организации работы студентов на занятии можно прежде всего самим содержанием лекций, четкостью их структуры, использованием приемов поддержания внимания, соблюдением всех общих требований к преподаваемому материалу. Если эта работа организована правильно, то значительно усиливается и воспитательное значение учебного процесса. Все это содействует активизации мышления и работоспособности студентов.

На кафедре медицинской физики Южно-Казахстанской государственной медицинской академии (ЮКГМА) систематический курс лекций предусматривает изложение в строгой последовательности и преемственности основных вопросов программы, входящих в учебный план. Каждое занятие логически взаимосвязано с предыдущим и последующим материалом. Объем лекций в часах и по тематике определен учебным планом и программой. Тематика и содержание согласуется с другими формами учебной работы, лабораторно-прак-

тическими, семинарскими занятиями, коллоквиумами и прочее.

Поскольку до 80 % информации поступает через зрительный анализатор, то немаловажная роль отводится качеству иллюстративного материала. Традиционно наглядность на занятиях по физике обеспечивалась путем написания формул, схем на доске или их демонстрации на таблицах. Внедрение современных информационных технологий позволяет сделать чтение лекций более наглядным, запоминающимся. Нами подготовлены и используются по отдельным темам слайд-лекции. Основные элементы логической схемы их осуществления таковы: развернутый план лекции; на его основе составляется полный текст занятия; изготавливаются слайды и определяется место для демонстрации каждого из них. Слайды сделаны в формате Power Point. Материалом служат рисунки и схемы, таблицы, диаграммы, графики, портреты ученых из научных статей, сборников с научной информацией, журналов, монографий, учебников. Для слайда используются подготовленные лектором краткие тезисы из лекции, новые понятия и определения. Рассмотрим содержание слайд-лекции и методические рекомендации по изложению материала на примере занятия по теме «Транспорт веществ через биологическую мембрану». Лекция проходит в интерактивном режиме. Во вступительном слове дают краткий экскурс по истории развития представлений о строении биологической мембраны. Параллельно представляют слайд, иллюстрирующий изучаемый объект в виде двухслойного торта. Студентам показываются слайд 1, называя тему лекционного занятия. Устоявшуюся модель подачи учебного материала сравнивают с размещением обучающихся в полной темноте, где стоящий за

трибуной преподаватель день ото дня освещает лучом проектора части комнаты, и полнотой светлой она будет перед экзаменом. А можно сразу все пространство осветить и дать возможность увидеть комнату целиком, изучая в дальнейшем наиболее интересные участки во взаимосвязи со всем остальным. Поэтому очень важно, чтобы студенты с самого начала занятий четко представляли себе план изучаемого материала — это будет способствовать целостному восприятию и представлению всего объема получаемой информации по теме учебного процесса. Целесообразно его представить на слайде, что позволит студентам отслеживать ход мысли лектора. Обучаемым показывают слайд 2:

План лекции:

1. Проницаемость живых клеток.
2. Пассивный и активный транспорт.
3. Виды пассивного транспорта.

Содержание лекции нужно структурировать так, чтобы дать студенту возможность самостоятельно установить причинно-следственные связи рассматриваемой проблемы. Каждая новая доза информации, если воспринимается осознанно, требует ответов на вопросы об усвоении: для чего? что? как? Ответы на них нигде не записаны, они у каждого индивидуальны, и являются продуктом собственного мышления. Связь новой информации с ранее усвоенной также способствует продуктивному мышлению. И, наконец, наиболее ценный результат раздумий — личные мысли, сформировавшиеся в поисках связей между элементами изучаемых систем, подсистем, то есть собственно субъективное открытие, новое знание.

Высоки требования и к преподавателю как субъекту, реально осуществляющему функции координатора когнитив-

ной деятельности в области современных информационных систем и технологий, значительно облегчающих специалисту поиск продуктивных алгоритмов в решении профессиональных задач. Поэтому познавательная деятельность студентов должна быть организована как поиск ответов на поставленные проблемные вопросы, например: Каков механизм проницаемости живых клеток? Что представляет собой проницаемость мембраны для нормального функционирования организма? Каково фармакологическое действие лекарственных средств на биологическую мембрану? Обучаемым показываются слайды 3, 4, 5, 6, которые синхронно иллюстрируют заданные лектором вопросы. На следующем слайде изображены активный и пассивный транспорт веществ через мембрану в виде схемы.

Слайд 7: Виды пассивного транспорта.

План лекции:

1. Диффузия через липидный бислой.
2. Диффузия через поры в липидном слое.
3. Диффузия через белковую пору.
4. Осмос.

Затем можно предложить студентам графически изобразить классификацию видов пассивного транспорта. Подобное задание имеет целью активизировать познавательную деятельность обучаемых на лекционном занятии, формировать навыки структурирования полученной информации.

Слайд 8: Облегченная диффузия. Слайд 9: Фильтрация. Рассмотрение механизмов облегченной диффузии и фильтрации можно дополнить реферативными сообщениями, подготовленными студентами, об использовании в медицинской практике новейших достижений науки, что будет способствовать обеспечению продук-

тивного мышления. В конце лекции желателно представить слайд с вопросами тестового контроля.

Выводы

1. Опыт мультимедийного сопровождения лекции свидетельствует о высокой усвояемости материала студентами, что реализуется на основе формирования активной позиции буду-

щих специалистов и развития их продуктивного ситуативного мышления.

2. Международное сотрудничество, проводимое с целью создания банка мультимедийных лекций по медико-биологическим дисциплинам — наиболее эффективный способ быстрого оснащения вузов современными средствами проведения учебных занятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Нишоналиев У., Чориев Р. Интеграция содержания форм обучения непрерывного образования // Среднее профессиональное образование. — 2002. — N 1. — С. 50-51.

2. Основы педагогики и психологии высшей школы / В. Аванесов, А. Вербицкий, Л. Ительсон и др. — М., 1998. — С. 170-175.

3. Исакович Е. Г. Теоретические основы использования активных методов обучения при повышении квалификации специалистов: Научно-метод. разработка. — М., 1998. — 13 с.

УДК 616.12-008.46:658.011.56

Р. У. Накипбекова

ОБ ОПЫТЕ МУЛЬТИМЕДИЙНОГО СОПРОВОЖДЕНИЯ ЛЕКЦИОННЫХ ЗАНЯТИЙ

В работе представлены принципы и перспективные направления в использовании средств мультимедийного обучения студентов, которые применяются сегодня в работе кафедр Южно-Казахстанской медицинской академии. Подчеркивается важность формирования активной позиции обучающихся, что облегчается в условиях применения мультимедийных средств на лекционных занятиях.

Ключевые слова: высшее медицинское образование, технические средства образования, мультимедийные информационные материалы.

UDC 616.12-008.46:658.011.56

R. U. Nakipbekova

THE EXPERIENCE ON USAGE OF MULTIMEDIA SERVICE IN THE COURSE OF LECTURES DELIVERING

In the article the principles along with perspectives on usage of multimedia support of student's education, which are used in the work of the South-Kazakhstan Medical Academy, are presented. The emphasis is made on the importance of creation of active position of students, which is easily achieved under conditions of multimedia service implementation.

Key words: high medical education, technical facilities of education, multimedia informational materials.

УДК 616.12-008.46:658.011.56

У. А. Байзак¹, канд. физ.-мат. наук, доц.,

Л. С. Годлевский², д-р мед. наук, проф.

СТАНДАРТЫ ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН В ПРЕПОДАВАНИИ КУРСА МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ В МЕДИЦИНСКОМ ВУЗЕ

¹Международный Казахско-Турецкий университет им. Х. А. Ясауи, Туркестан, Республика Казахстан,

²Одесский государственный медицинский университет

Научно-педагогические исследования, проводимые профессорско-преподавательскими составами вузов, показывают, что в формировании Государственных стандартов образования (ГОСО), определении перечня необходимых общенаучных и специальных дисциплин, содержания типовых программ, выбора методов обучения будущих специалистов следует исходить из системы «учебный процесс — производство»,

представленной в виде трех моделей:

а) модель производства, включающая объекты труда и сферы деятельности;

б) модель специалиста — действия специалиста на производстве;

в) модель профессиональной подготовки, в которую включено отобранное содержание и объем знаний, умений и навыков, необходимых для профессиональной деятельности, при

этом следует учесть, что высшее образование — это системно связанные между собой учебные, учебно-методические, воспитательные, научно-исследовательские и учебно-производственные процессы, с помощью которых можно подготовить специалистов, обладающих общетеоретическими, фундаментальными и профессиональными знаниями, владеющих необходимыми навыками и умениями по специальности, умеющих

самостоятельно проводить научно-исследовательскую работу и обладающих способностью к самообразованию [1; 2].

Наблюдаемые в последние годы глобализационные процессы ускоряют сближение вузов различных стран, которые проводят совместные научно-исследовательские работы, обмениваются опытом и успехами в организации учебных процессов, при использовании оригинальных учебников, типовых программ, интенсифицировался и обмен студентами. Таким образом достижения и успехи вуза в организации учебного, научного и других направлений работы свободно распространяются на все остальные вузы единого учебного пространства мира, и этот процесс идет с большим ускорением. Следовательно, при моделировании будущего специалиста, составлении основных показателей моделей и предъявляемых к ним требованиях следует учесть эти факторы (рис. 1).

В разработке модели специалиста главную роль играют ГОСО специальности, устанавливающие основные требования к структуре и содержанию профессионального образования и уровня подготовки специалиста, к сожалению, не всегда отвечающие требованиям времени.

В Республике Казахстан (РК), как и в других странах СНГ, идет реформа в системе высшего образования, которая продолжается вот уже несколько лет и заключается во внедрении новых ГОСО, новых типовых учебных планов, программ и т. д.

В 2006 г. принят четвертый с начала реформы ГОСО медицинской специальности. Подобное положение отражает отсутствие возможности принятия решения, оптимально устраивающего как сами учебные заведения, так и обеспечивающего возможность выбора системы обучения самим учеником; то есть, поступая на первый курс и формируя представление о курсах обучения на последующие годы, учащийся сталкивается в процессе овладения специальностью со значительными и зачастую неприемлемыми изменениями учебного плана. В определенном смысле речь идет о нарушении прав учащегося, ущемлении, хотя надо признать, что в общем контексте выдерживается соответствие подачи учебного материала современным тенденциям развития информационного общества. Однако, в русле подобного позитивного развития системы обучения очевидными становятся элементы «вытеснения» фундаменталь-

ных дисциплин, что проявляется, в частности, в сокращении часов по курсам физики, высшей математики. Данные дисциплины в РК не включены в перечень обязательных дисциплин, несмотря на то что вся медицинская техника, начиная с банального фонендоскопа и тонометра и заканчивая позитронным эмиссионным томографом, работает на основе законов физики, и сам принцип их работы базируется на физических явлениях.

Новое содержание медицинской биофизики в РК не соответствует современным требованиям, в нее не включены необходимые медицинскому работнику сведения по медицинской технике, появившиеся в последние годы, не учтены новые направления в создании и применении медицинской техники [3].

Новый ГОСО-2006, утвержденный для преподавания медицинской техники в медицинских вузах, а также определяющий содержание нового курса «Медицинская биофизика», отличается ограничением общего объема теоретических знаний по физике, которые зачастую не развивают уровень, уже достигнутый учащимся по окончании средней школы. Это может оказать отрицательное влияние на результат обучения студентов в медицинском вузе, в конечном счете — на эффективность работы медицинского сотрудника с соответствующей медицинской техникой, что вряд ли можно считать допустимым, особенно если речь идет об использовании современной аппаратуры в отделении экстренной медицинской помощи, реанимации и др.

Учитывая создавшееся положение, следует обратить внимание на обоснование самого принципа ГОСО, который в обязательном порядке должен соответствовать современной модели врача (рис. 2). При этом речь идет о том, что подобный

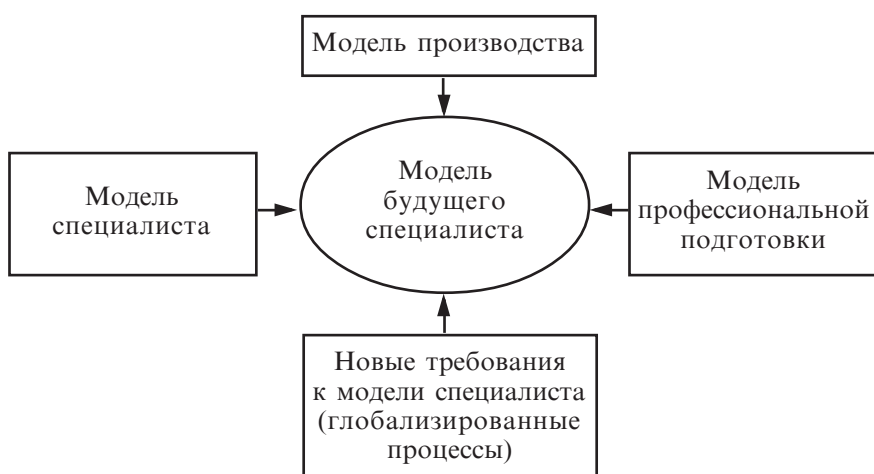


Рис. 1. Блок-схема основных факторов, определяющих профессиональный уровень (профиль) учащегося в современных условиях

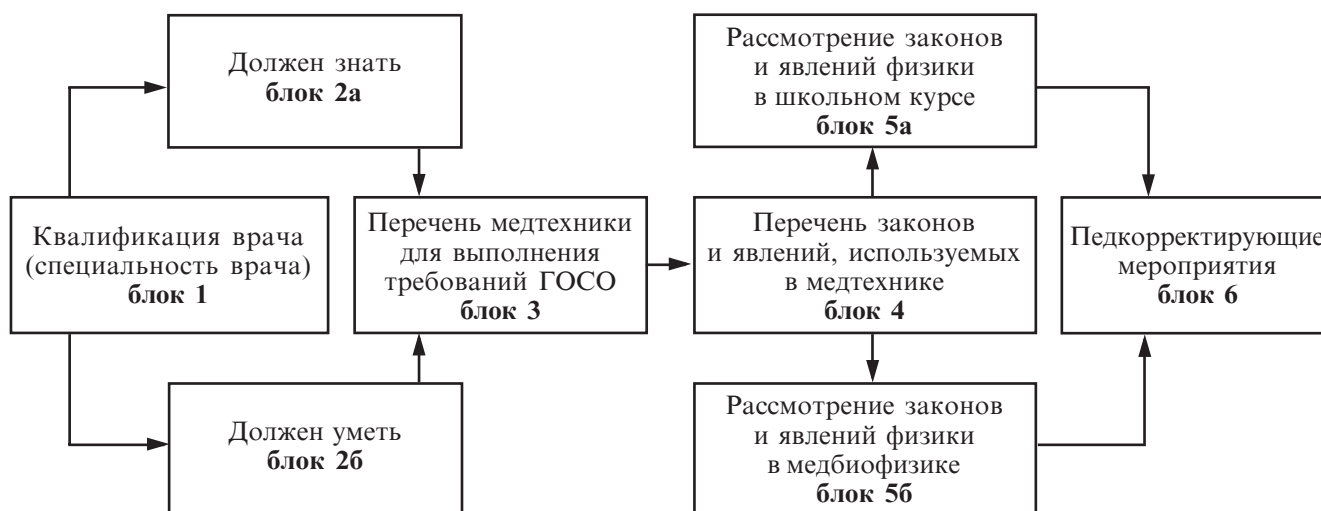


Рис. 2. Блок-схема формирования адекватного насыщения ГОСО к курсам медицинской биофизики и медицинской техники

всесторонний многофакторный анализ позволяет своевременно определить недостатки процесса обучения (достижения требуемых критериев модели) и принять соответствующие педагогические корректирующие меры.

Согласно предлагаемой схеме формирования ГОСО, анализ его основных положений целесообразно проводить следующим образом: в соответствии с критериями ГОСО определить квалификацию врача, т. е. специальность (блок 1) и соответствующий ей перечень требований в виде «знать и уметь» (блоки 2а и 2б). Исходя из блока 2, определяем перечень медицинской техники, с помощью которой осуществляются необходимые для эффективной работы модели медицинские мероприятия (блок 3). Да-

лее следует определить перечень физических законов или явлений, на которых основана работа медицинской техники (блок 4) и уровень рассмотрения этих законов в школьном курсе физики и в типовой программе по курсу «Медицинская биофизика» в медвузе (блоки 5а, 5б).

Исходя из подобного анализа данных блоков, проводятся корректирующие педагогические мероприятия в виде включения в учебный план дисциплин по выбору и т. д. (блок 6). Для составления учебной программы дисциплин по выбору следует использовать учебную литературу по медицинской технике, специально созданную для этой цели [4; 5].

Таким образом, создание эффективной модели врача как цели процесса обучения в ме-

дицинском вузе возможно с учетом стандартизации уровня фундаментальных знаний в области физики, которые используются при работе современной медицинской техники специалистами различных направлений медицины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Быкова Л. А. Основы теории обучения в медвузе. — Л., 1975. — 61 с.
2. Талызина Н. Ф. Теоретические основы разработки модели специалиста. — М.: Высш. шк., 1982. — 41 с.
3. ГОСО РК. Специальность 0501301 «Общая медицина». — Астана, 2006.
4. Байзаков У. А., Даирбеков О. Д. Медицинская техника. — Шымкент, 2003. — 38 с.
5. Медицинская техника / У. А. Байзаков, Л. С. Годлевский, В. И. Кресюн и др. — Алма-Аты: Билим, 2005. — 413 с.

УДК 616.12-008.46:658.011.56

У. А. Байзаков, Л. С. Годлевский

СТАНДАРТЫ ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН В ПРЕПОДАВАНИИ КУРСА МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ В МЕДИЦИНСКОМ ВУЗЕ

Приведены основные сведения об особенностях стандартов обучения в Республике Казахстан по курсу медицинской биофизики и медицинской техники. Подчеркивается, что повышение эффективности подготовки врача в медицинском вузе должно соответствовать стандартам, базирующимся на основных принципах работы современной медицинской техники.

Ключевые слова: высшее медицинское образование, медицинская техника, медицинская биофизика.

UDC 616.12-008.46:658.011.56

U. A. Bayzak, L. S. Godlevsky

STANDARDS ON THE EDUCATION OF MEDICAL TECHNIQUE COURSE TEACHING AT THE MEDICAL UNIVERSITY IN KAZHASTAN

The basic data on peculiarities of educational standards at Kazakhstan Republic in the field of medical biophysics and medical technique teaching are represented. The emphasis is made on the statement that rise in efficacy of doctors training at the Medical Institute should correspond to principles, which underlie the work of modern medical technique.

Key words: high medical education, medical technique, medical biophysics.

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ ГЕПАТОЦИТОВ ПОД ВЛИЯНИЕМ ДОННИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРИ ОСТРОЙ СВИНЦОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Южно-Казахстанская государственная медицинская академия, Шымкент, Республика Казахстан

Известно, что под влиянием свинца происходит активация свободнорадикального окисления липидов и депрессия антиоксидантной системы в клетке крови у экспериментальных животных [1–4].

Для лечения и профилактики свинцовой интоксикации применяются различные лекарственные препараты, однако сведения об использовании для этой цели фитопрепаратов очень скудны [5]. В связи с этим, нами проведены исследования влияния фитопрепарата из донника лекарственного на организм при лечении свинцового отравления.

Материалы и методы исследования

Объектом исследования служили гомогенаты печени крыс-самцов. Острое отравление свинцом вызвали введением ацетата свинца в дозе 60 мг/кг массы. Фитопрепарат из корня донника лекарственного вводили в течение 10 дней в дозе 25 и 50 мг/кг массы. В эритроцитах крови определяли активность супероксиддисмутазы (СОД) [6], глутатионпероксидазы (ГП) [7], глутатионредуктазы (ГР) [8] и содержание SH-групп [9].

Результаты исследования и их обсуждение

Как видно из таблицы, достоверное снижение активности СОД установлено при острой свинцовой интоксикации, оно составляло 42,2 % по сравнению с интактной группой.

Таблица
Содержание антиоксидантного статуса гомогената печени под влиянием фитопрепарата донника лекарственного при острой свинцовой интоксикации

Группы	Показатели			
	СОД, ед. на 1 мг белка	ГП, нмоль/мин на 1,0 мг белка	ГР, ммоль/(л·ч)	SH-группа, мкмоль/мл
Контрольная группа	56,4±2,3	27,4±0,5 P<0,05	11,6±0,7 P<0,05 P ₁ <0,05	3,78±0,06 P<0,05 P ₁ <0,01 P ₂ <0,05
Острая свинцовая интоксикация	32,6±0,3	16,40±0,43 P<0,05	5,90±0,17 P<0,05 P ₁ <0,05	2,54±0,04 P<0,05 P ₁ <0,01 P ₂ <0,05
ОСИ+ФПД 25 мг/кг массы	37,0±1,5	19,4±0,9 P<0,05	6,60±0,12 P<0,05 P ₁ <0,05	2,70±0,14 P<0,05 P ₁ <0,01 P ₂ <0,05
ОСИ+ФПД 50 мг/кг массы	52,7±2,0	25,1±1,0 P<0,05	9,3±0,4 P<0,05 P ₁ <0,05	3,60±0,16 P<0,05 P ₁ <0,01 P ₂ <0,05

Примечание. P — коэффициент достоверности по сравнению с контролем; P₁ — с острой свинцовой интоксикацией; P₂ — с лечебной группой, получившие ФПД 25 мг/кг массы.

Активность ферментов, регулирующих метаболизм глутатиона, в частности ГП и ГР, при острой свинцовой интоксикации снижается, уменьшение составляет 40,2 и 49,2 % по сравнению с интактной группой.

Введение фитопрепарата из донника лекарственного в дозе 25 мг/кг массы в течение 10 дней повышает активность ГП и ГР на 18,5 и 11,9 %, а введение 2-кратной дозы этого препарата увеличивает активность

этих ферментов на 53,5 и 57,6 % по сравнению с нелеченной группой.

Содержание SH-группы в крови при острой свинцовой интоксикации уменьшается на 32,8 % по сравнению с интактной группой. Введение фитопрепарата из донника лекарственного в дозе 25 и 50 мг/кг повышает содержание тиоловых групп в крови на 10,2 и 41,7 % по сравнению с нелеченной группой.

Таким образом, введение фитопрепарата из корня донника лекарственного повышает антиоксидантные системы гепатоцитов при острой свинцовой интоксикации. При этом доза 50 мг/кг массы оказывает более выраженное антиоксидантное действие.

Выводы

1. При острой свинцовой интоксикации происходит депрессия ферментных антиоксидантных систем гепатоцитов за счет снижения активности СОД, ГП, ГР и содержания SH-групп.

2. Фитопрепарат из донника лекарственного оказывает в дозе 50 мг/кг массы более выраженное антиоксидантное дейст-

вие при свинцовой интоксикации

ЛИТЕРАТУРА

1. *Состояние* перекисного окисления липидов при экспериментальном свинцовом отравлении / Н. Н. Тихонов, Б. А. Атчабаров, Т. С. Ежова, П. С. Шереметов // *Вопр. гигиены труда, проф. патологии и токсикологии в цветной металлургии.* — Алматы, 1991. — С. 83-92.

2. *Бужикова А. Б.* Влияние металлов на состояние липопероксидации и активность АОС в условиях разнохарактерного питания: Дис. ... канд. биол. наук. — Алматы, 1998.

3. *Вельтицев А. Ф., Капустин А. М.* Проблемы патологии детского возраста в аспекте нарушения структуры и функций биологических мембран. — М., 1982.

4. *Жумабаев У. А.* Содержание продуктов перекисного окисления липидов в эритроцитах крови у рабочих

свинцового завода с патологией органов дыхания // *Наука и образ. Южного Казахстана* — 2006. — № 1. — С. 142-144.

5. *Фокин М. В., Рыксова Е. Г., Перькова Л. Г.* Экологические аспекты пульмонологии в детском возрасте. — Владивосток: ВГМУ, 1997.

6. *Чумаков В. Н., Осинская Л. Ф.* Количественный метод определения активности цинк-медь зависимой супероксиддисмутазы в биологическом материале // *Вопр. мед. химии.* — 1977. — № 5. — С. 712-716.

7. *Paglia D. E., Valentine W. N.* Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase // *J. Lab. Clin. Med.* — 1967. — Vol. 70, N 1. — P. 158-169.

8. *Pinto R. E., Bartley W.* The effect of age and sex of glutathione reductase and glutathione peroxidase activities and on aerobic glutathione in rat liver // *Biochem. J.* — 1969. — Vol. 112, N 1.

9. *Торчинский Ю. М.* Сера в белках. — М., 1977. — С. 118-140.

УДК 616.211;0.57.613.63

Н. Ж. Орманов, У. А. Жумабаев, Б. У. Байзакова
ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ ГЕПАТОЦИТОВ ПОД ВЛИЯНИЕМ ДОННИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРИ ОСТРОЙ СВИНЦОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

При острой свинцовой интоксикации снижается активность антиоксидантных систем гепатоцитов, а фитопрепарат из корня донника лекарственного в дозе 50 мг/кг массы повышает эти показатели и эффективность в среднем на 26,4 %, по сравнению с дозой 25 мг/кг массы.

Ключевые слова: свинцовая интоксикация, антиоксидантная система гепатоцитов, донник лекарственный.

UDC 616.211;0.57.613.63

N. Zh. Ormanov, U. A. Zhumabayev, B. U. Baizakova
DYNAMICS OF THE INDICES OF ANTIOXIDANT SYSTEM OF HEPATOCYTES UNDER THE INFLUENCE OF MELILOTUS OFFICINALIS IN ACUTE LEAD INTOXICATION

In acute lead intoxication activity of antioxidant system of hepatocytes decreases but phytopreparation from the root of *Melilotus officinalis* in the dose of 50 mg/kg increases these indices. Effectiveness was higher by 26.4 % on average in comparison with the dose of 25 mg/kg of the weight.

Key words: lead intoxication, antioxidant system of hepatocytes, *Melilotus officinalis*.

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 615.37;616-097

И. Н. Годзиева, канд. мед. наук, доц.,
И. Ю. Тихонова,
К. О. Борозенко

ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ АНТИТЕЛАМИ К ЭНДОГЕННЫМ ИММУНОМОДУЛЯТОРАМ В СВЕРХМАЛЫХ ДОЗАХ. ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ

ООО «Новые медицинские технологии», Одесса

Имунофармакология развивается чрезвычайно быстро. Она рассматривает вопросы фармакологического подхода к взаимодействию организма с угрожающим его существованию агентом или внедрившимся патогеном. При этом организм реагирует на введение последних обширным арсеналом защитных средств (реакций). Успешное развитие таких реакций ведет либо к быстрому устранению развившегося патологического процесса (например, заживлению абсцесса), либо вовсе к отсутствию такового процесса (например, инфекции оспы в вакцинированном организме).

В широком арсенале иммунофармакологических средств особое внимание сегодня уделяется иммуномодуляторам — лекарственным средствам, действие которых направлено на иммунную систему с целью временного повышения или снижения иммунных процессов. Отдельно выделяется способ воздействия на иммунную систему, получивший название иммунокоррекции [1–6]. Иммунокоррекцией считают способы терапии, исправляющие дефекты в иммунной системе. Препараты-иммунокорректоры оказывают избирательное действие на отдельные субпопуляции клеток. Создание фармакологических препаратов-иммунокоркторов, отвечающих указанным

требованиям, возможно на основе гомеопатического приготовления. В гомеопатии применяются сверхразбавленные растворы, подвергшиеся особому процессу — потенцированию, которое представляет собой последовательное разведение исходного раствора в сочетании с внешним физическим воздействием (механическим встряхиванием, обработкой с помощью звукового генератора и т. д.).

Эффективность лечения в классической гомеопатии достигается благодаря максимальной индивидуализации терапии (принцип подобия), позволяющей вызвать у чувствительных к ним пациентов гиперэргические по сути реакции на вводимые сверхмалые дозы [7–14].

В ходе исследования, проведенного научно-производственной фирмой «Материя Медика Холдинг» (Россия) в сотрудничестве с ведущими научно-исследовательскими институтами Москвы, Томска, Санкт-Петербурга, Харькова, был создан новый класс лекарственных средств. Эти лекарства содержат антитела — белки в сверхмалых дозах к биологически активным веществам организма, что позволяет регулировать их количество и активность, а также функциональное состояние систем, с которыми они связаны [7; 10; 11]. Экспериментально на нейробиологи-

ческих моделях показано, что антитела в сверхмалых дозах (потенцированные антитела) не подавляют активность молекулы, а напротив, модифицируют ее. Предполагается, что действие потенцированных антител адресовано такой тонкой регуляторной структуре, как естественные антитела. Известно, что каждый антиген имеет антигенную детерминанту (эпитоп), представляющую часть молекулы антигена, которая характеризуется структурной индивидуальностью. Именно последняя обуславливает специфичность антител и эффекторных Т-клеток, образующихся в процессе иммунного ответа. Эпитоп, связанный с антигенраспознающей частью (участком) антител, называется идиотопом. Свойство молекул антител, обусловленное наличием идиотопа, называется идиотипом. Взаимодействие антител, имеющих идиотип с антиидиотипическими антителами, считается одним из факторов регуляции иммунного ответа. Согласно концепции идиотипических связей, такой ответ рассматривается как реакция на сдвиг равновесия в системе идиотип — антиидиотип, направленная на его восстановление [1; 4–6].

В норме естественно присутствующие в незначительных (часто микромолярных) концентрациях антитела к собственным компонентам клеток и тканей

участвуют в поддержании гомеостаза, регулируя взаимодействие основных систем организма — нервной, иммунной и эндокринной. При этом аутоиммунные синдромы — это следствие дисрегуляторных процессов, которые характеризуются как повышением уровня антител, так и изменением их аффинности — сродства антител к антигенам [1; 4–6; 15].

Существуют доказательства того, что сверхмалые дозы лекарственного средства модифицируют эффект того же лекарства. Применительно к антителам фактический материал позволил сделать вывод: введенные в организм сверхмалые дозы антител к эндогенным регуляторам функций (белкам, пептидам, цитокинам, гормонам и др.) при наличии патологического процесса не блокируют активность молекул, а модулируют их эффекты. Именно это свойство сверхмалых доз антител стало основой для создания нового класса лекарственных препаратов с высокой эффективностью и безопасностью. Действие этих средств опосредуется, по-видимому, через систему естественных антител [7–9; 11].

В данное время разрешены к применению ряд лекарств на основе сверхмалых доз антител, выпускаемых компанией «Материя Медика Холдинг». В их числе: Пропротен-100 и Тенотен (антитела к мозгоспецифическому белку S-100); Импаза (антитела к эндотелиальной NO-синтазе); Анаферон (антитела к интерферону гамма — ИФН γ); Артрофон (антитела к фактору некроза опухоли альфа — ФНО α).

Белок S-100 характеризуется специфичностью для нервной ткани и не имеет видовой своеобразия. Доказана роль этого белка в развитии различных заболеваний, связанных с патологией мозговой деятельности, а также в процессах обучения и памяти [7; 16–18]. Функция мозгоспецифического белка S-100 заключается в переда-

че информации и ее трансформации — составной части обучения и памяти.

Пропротен-100 — это антитела к белку S-100 в сверхмалых дозах для перорального применения, положительно зарекомендовал себя при лечении алкоголизма [10; 19; 20]. С его помощью хорошо купируется абстинентный синдром, устраняются тревога, депрессия, влечение к алкоголю, соматовегетативные синдромы (тремор, гипергидроз, тахикардия). В отличие от amitриптилина и феназепам, Пропротен достоверно сокращает сроки купирования симптомов алкогольного депрессивного синдрома в комплексе. Кроме того, экспериментально доказано антидепрессивное, противоишемическое, нейропротекторное, ноотропное действие Пропротена-100 [10; 20]. Этот препарат, по сравнению с amitриптилином и феназепамом, достоверно сокращает сроки купирования симптомов алкогольного абстинентного синдрома, не уступает диазепаму по своей активности, не оказывает характерного для последнего седативного, миорелаксантного и проамнестического эффекта [10; 21]. Известно, что терапевтическое действие Пропротена основано на его ГАМК-миметическом действии [10; 21; 22].

Препарат Тенотен — это тоже антитела в сверхмалых дозах к мозгоспецифическому белку S-100 (смесь гомеопатических сотенных разведений С12, С30 и С200). Данное лекарственное средство проявляет анксиолитическое (транквилизирующее), антидепрессивное, ноотропное, стресспротекторное, антиамнестическое, противогипоксическое, нейропротекторное действие. Применяется при лечении невротических и неврозоподобных расстройств с проявлениями тревоги и тревожно-депрессивной симптоматики, астенических состояний. Тенотен модифицирует функциональную активность белка S-100, объединяю-

щего синаптические (информационные) и метаболические процессы, осуществляет ГАМК-миметическое и нейротрофическое действие, повышает активность стресслимитирующих систем, способствует восстановлению процессов нейрональной пластичности. Препарат не вызывает седативного, холинергического эффекта, ингибирует процессы перекисного окисления липидов. Тенотен безопасен, не вызывает побочных явлений в виде заторможенности, сонливости, привыкания. Это дает возможность применять его длительными курсами, в течение рабочего дня, при управлении автомобилем. Врач общей практики может рекомендовать Тенотен людям, организм которых подвергается постоянному воздействию стресса, ощущающим тревогу и внутреннее напряжение, и лицам, работа которых связана с нервным напряжением (синдром менеджера), а также имеющих соматические заболевания, вызывающие постоянную тревогу за их течение (ишемическая болезнь сердца, ревматизм, язвенная болезнь желудка). Данное средство не имеет противопоказаний, его можно применять при любой сопутствующей патологии. Не зафиксировано случаев несовместимости с другими препаратами, в том числе седативными. Следует, однако, знать, что в связи с наличием в действии лекарства активирующего компонента последний вечерний прием рекомендовано осуществлять не позднее чем за 2 ч до сна. Не установлена безопасность приема этого средства у лиц моложе 18 лет и у женщин в период беременности и лактации.

Эффективный и безопасный препарат для лечения эректильных дисфункций (ЭД) — Импаза. Он представлен антителами в сверхмалых дозах к эндотелиальной синтазе оксида азота (NO), повышает ее активность и выработку NO в кавернозных телах полового члена. Этот ме-

ханизм определяет гемодинамические эффекты препарата, приводящие к восстановлению эректильной функции. Как известно, NO — один из наиболее важных биологических медиаторов в связи с тем, что он вовлечен во многие физиологические и патофизиологические процессы, а также участвует в реализации важных физиологических функций, таких как вазодилатация, нейротрансмиссия, снижение агрегации тромбоцитов, реакции иммунной системы, регуляция тонуса гладких мышц и др. [23; 24]. Роль NO в биологических процессах столь важна, что в 1991 г. его назвали «молекулой года» [25; 26]. Оксид азота — липофильная молекула, имеющая непарный электрон на внешней орбите, что превращает ее в высокоактивный радикал, свободно проникающий через биологические мембраны и легко вступающий в реакции с другими соединениями. В организме NO синтезируется из аминокислоты L-аргинина. Этот процесс представляет собой комплексную окислительную реакцию, катализируемую ферментом NO-синтетазой (NOS), которая присоединяет молекулярный кислород к конечному атому азота в гуанидиновой группе L-аргинина [10; 27; 28]. Сегодня идентифицированы три изоформы: NOS-нейтральная (nNOS), или мозговая (bNOS) — NOS-1; индуцибельная (iNOS), или макрофагальная (mNOS) — NOS-2; а также эндотелиальная (eNOS) — NOS-3. Указанные изоформы принято также подразделять на конститутивную (cNOS), включающую NOS-1 и NOS-2, постоянно находящиеся в цитоплазме (т. е. ингредиентные) и индуцибельную (iNOS) синтазы NO. Локализация eNOS — эндотелий, тромбоциты, интерлобулярная и афферентная артериолы, эфферентная артериола, нисходящая *vasa recta*, гломерулы и мезангиальные клетки [28; 29].

Достижения последних лет в фармакотерапии ЭД, связан-

ные с разработкой высокоактивных ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа («Виагра» и др.), способствуют эффективному симптоматическому лечению этого состояния. Однако высокая коморбидность сердечно-сосудистых заболеваний (прежде всего артериальной гипертензии), депрессий и ЭД указывает на потребность в лекарственных средствах, не только устраняющих ЭД как симптом, но и более глубоко воздействующих на ее патогенез. Внутриклеточный регуляторный путь NO — циклический гуанилмонофосфат (цГМФ) — молекулярная мишень действия ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа, блокирующих разрушение цГМФ. Импаза, как указывалось выше, увеличивает выработку NO, давая толчок базальной активности eNOS.

По данным клинических исследований, проведенных в четырех клиниках России [10], доля пациентов (из 150 лиц с ЭД) с положительным ответом на лечение (прирост эректильной функции более чем на 10 % по Международному индексу этого показателя) составила 92 % (группа плацебо — 43 %).

Увеличение показателя данной функции более чем на 30 % отмечалось у 53 % пациентов группы Импазы (плацебо — у 10 %). Наиболее выраженное повышение выявлено у больных с тяжелой психогенной ЭД и средней тяжести или умеренной артериальной ЭД. Наименьший эффект наблюдался при ЭД на фоне венозной недостаточности (состояние, в целом резистентное к фармакотерапии). Эффект Импазы как «отличный» или «хороший» оценили 86,7 % пациентов (плацебо — 30 %). Еще одним важным аспектом действия Импазы было увеличение умеренно сниженного (но не повышенного или нормального) содержания тестостерона в сыворотке крови [30].

Учитывая механизмы действия Импазы и ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа, мож-

но предположить их синергичный эффект при лечении ЭД, а также возможность снижения эффективных доз применяемых ингибиторов [31]. Импаза — эффективное и безопасное средство лечения ЭД, первый препарат, действие которого направлено на восстановление выработки NO-ключевого медиатора вазодилатации при эрекции. Это лекарство «первой линии» при терапии ЭД психогенной и артериальной природы, а также для пациентов, принимающих нитраты.

Анаферон (детский и взрослый) — иммунокорректирующий препарат с противовирусным действием. Анаферон относится к группе лекарственных средств под названием «Цитокины и иммуномодуляторы» (классификационная система АТС, Компендиум 2003, раздел — прочие препараты), но не к интерферонам или естественным интерферонам, а следовательно, лишен побочных действий последних. Будучи антителами в сверхмалых дозах к ИФН γ , Анаферон осуществляет коррекцию (исправляет дефект) данного интерферона. Интерфероны же включают защитную программу при вирусном повреждении клетки. Так как сам вирус — это патогенная программа, то интерфероновая защита основана на торможении ее считывания и копирования. Возникновение болезни зависит не только от характеристик патогена, поскольку значительное влияние оказывает иммунологический статус организма. Один и тот же антиген вызывает у разных индивидуумов иммунный ответ различной силы. И наоборот, один и тот же человек в разной степени реактивен по отношению к различным антигенам. Иммунный ответ сводится к устранению чужеродного антигена из организма с помощью иммунных клеток и/или гуморальных факторов. Только понимая суть реакции иммунного ответа и роли ИФН γ в его ходе, можно оценить уникальность

препарата Анаферон в плане его корригирующего влияния на указанный цитокин и иммунный ответ в целом (рисунок).

Первоначально антиген поглощается макрофагами (антиген-представляющая, или А-клетка) и подвергается переработке (процессингу). Иммунологически значимые компоненты антигена выводятся на мембрану А-клетки и располагаются в ней с молекулами главного комплекса гистосовместимости (первоначально именовались как антигены лейкоцитов человека — human leukocyte antigens (HLA)) — HLA II класса. Только в таком «содружестве» антиген может быть представлен (презентирован) другим клеткам иммунной системы. Экспрессия молекулы HLA усиливается под действием ИФН γ и подавляется простагландином E $_2$. Вместе с тем, под влиянием ИФН γ возможна экспрессия HLA на клетках, в обычных условиях его не имеющих, что может служить основой для развития иммунопатологии. В

дальнейшем события развиваются так: Т-лимфоцит-хелпер, имеющий специфичный к антигену рецептор, реагирует с антигеном, представленным А-клеткой, в комплексе с молекулой HLA II класса. В результате Т-хелпер получает первый специфический активирующий сигнал от антигена и из «наивного», или T $_0$ -хелпера, в дальнейшем дифференцируется на субпопуляции: Т-хелперы I и Т-хелперы II типов. Первые формируют в дальнейшем реакцию клеточного, вторые — гуморального иммунного ответа.

Необходимы еще два сигнала. Один из них — адгезивные молекулы на поверхности макрофага и Т-хелпера (их в общем виде называют интегринами). Только комплементарное взаимодействие адгезивных молекул на поверхности макрофага и Т-хелпера дает возможность их эффективного взаимодействия. Второй сигнал — это интерлейкин 1 (ИЛ-1), продуцируемый А-клетками, к которому у Т-хелпера также есть рецептор.

При клеточном иммунном ответе активированный Т-хелпер I продуцирует интерлейкин-2 (ИЛ-2) — лимфокин Т-Т взаимодействия. Вызывает ИЛ-2 пролиферацию и дифференциацию предшественников Т-клеток-эффекторов, превращающую их в Т-киллеры, Т-гиперчувствительности замедленного типа, Т-цитотоксические клетки и др. Последние могут осуществлять уничтожение клеток, пораженных патогеном (вирусом, хламидией, токсоплазмой и т. д.), а также опухолевых клеток. Взаимодействие с такими клетками сформированных клеток-эффекторов становится возможным благодаря «вынесению» иммунологически значимого компонента антигена на поверхность пораженных клеток в содружестве с экспрессированными молекулами HLA I класса.

При гуморальном иммунном ответе Т-хелперы II продуцируют факторы роста и дифференцировки В-лимфоцитов — интерлейкины-4 и 5 (ИЛ-4, ИЛ-5), а также интерлейкин-10

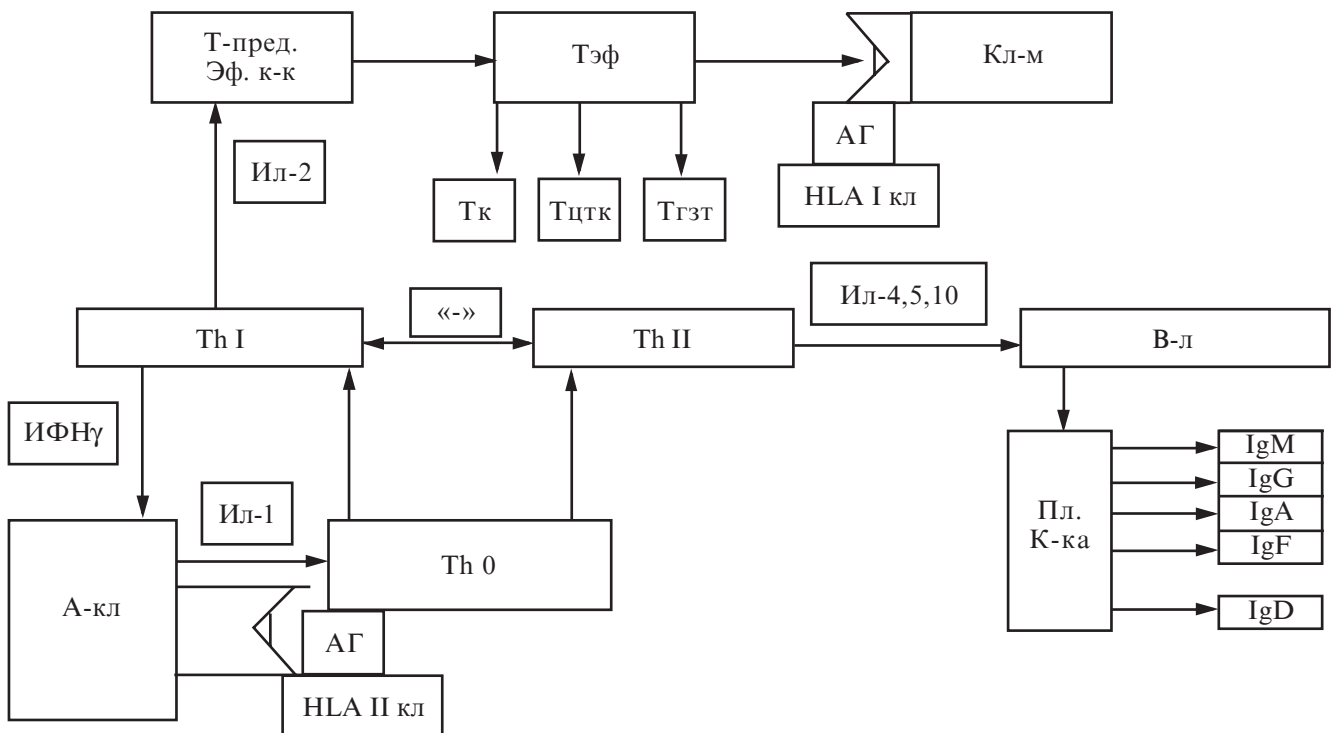


Рисунок. Схема формирования специфического иммунного ответа
 Примечание. Провоспалительные цитокины: ИЛ-1, 2, 6, 8; ФНО- β , ИФН.
 Антивоспалительные цитокины: ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13.

(ИЛ-10) — ингибитор активности Т-хелпера I. Реагировать при этом будет тот В-лимфоцит, иммуноглобулиновый рецептор которого специфичен по отношению к антигену (специфический антигенный сигнал). Позднее В-лимфоцит начинает пролиферировать и трансформируется в антителообразующую клетку, синтезирующую антитела к тому антигену, который вызвал ее стимуляцию.

Характеризуется ИЛ-10 действием, противоположным ИФН γ в отношении снижения активности макрофагов, продукции провоспалительных цитокинов, подавления экспрессии антигенов HLA II класса. Кроме того, ИЛ-10 выступает в качестве кофактора ИЛ-2, синергистом ИЛ-4, усиливает пролиферацию В-лимфоцитов, стимулирует синтез ими иммуноглобулинов М и А.

Анаферон, содержащий антитела в сверхмалых дозах к ИФН γ , воздействует еще на стадии преиммунного ответа, увеличивая фагоцитарную активность и бактерицидные свойства фагоцитов. Исход хронического воспаления не решается без ИФН γ , ибо только при его участии прекращается персистенция внутриклеточных возбудителей.

Анаферон влияет на первую стадию иммунного ответа, корригируя (исправляя, а не усиливая) экспрессию молекул HLA I и II классов на поверхности клеток, правильно «запуская» и контролируя цепочку иммунного ответа. Таким образом, Анаферон — эффективный препарат при уже развившемся иммунном ответе при патологическом процессе.

Особо следует подчеркнуть, что Анаферон при гуморальном иммунном ответе (доказано экспериментально) тормозит выработку В-лимфоцитами и плазматическими клетками иммуноглобулина Е и может быть препаратом выбора для лиц с аллергиями и дерматозами различного происхождения.

Анаферон выгодно отличается от интерферонов гамма и альфа в фармакологических дозах, ибо последние могут быть причиной аномальной секреции антител-аутоантител и причиной аллергии. Данный препарат таким действием не обладает, не вмешивается в тонкие иммунные реакции, а только корригирует активность ИФН γ в зависимости от исходного уровня.

Выпускается Анаферон в 2 формах — взрослой и детской.

Используется для профилактики по 1 таблетке под язык за 15 мин до еды 1 раз в сутки в течение 1–3 мес. Показания — профилактика острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) и др.

При лечении острых вирусных инфекций с признаками интоксикации предложена такая схема лечения Анафероном: первые два часа — 1 таблетка под язык каждые 30 мин, далее — 1 таблетка 3 раза в сутки в течение 5 дней. С целью профилактики бактериальных осложнений следует принимать по 1 таблетке в сутки за 15 мин до еды в течение 1–3 мес. Препарат не имеет побочных действий и противопоказаний. Маленьким детям дают таблетки, растворенные в воде. Нами получены убедительные данные о целесообразности использования Анаферона как при остром, так и при хроническом течении инфекционного мононуклеоза [32–34]. Препарат может предотвратить хронизацию процесса, а в случае хронического варианта болезни — способствует выздоровлению пациентов при включении его в общую схему лечения.

В Украине лицензировано еще одно лекарство, представляющее собой сверхмалые дозы антител к эндогенному регулятору — фактору некроза опухоли альфа (ФНО α), — Артрофон.

Сегодня известно, по крайней мере, 8 членов семейства ФНО, из которых ФНО α и лимфотоксин (ЛТ), или фактор некроза опухоли бета (ФНО β), —

секреторные, а остальные — молекулы клеточной мембраны.

Известно, что ФНО α — это провоспалительный цитокин. Одно из его свойств — создание очага местного воспаления в барьерных тканях при введении в них патогена: поверхность эндотелия сосудов активируется таким образом, что инициирует свертывание крови в сосудах микроциркуляции, закупоривая их. Это попытка «не пустить» патоген в системную циркуляцию. Развивается локальный отек, что способствует дренажу патогена в регионарные лимфоузлы, в которых развивается лимфоцитарный иммунный ответ.

В развитии иммунного ответа ФНО α участвует в качестве кофактора ростовых цитокинов, усиливает антителообразование, препятствует формированию иммунологической толерантности. Кроме того, ФНО α может индуцировать экспрессию молекул адгезии, увеличивать продукцию металлопротеаз — ферментов, усугубляющих разрушение хряща и других тканей.

Также ФНО α играет важную роль в развитии иммунного воспаления, в частности, при различных диффузных заболеваниях соединительной ткани и артропатиях.

Артрофон (антитела к ФНО α в сверхмалых дозах для перорального введения) — новое средство для лечения артритов и артрозов, разработанное в России.

По данным российских авторов [35; 36], применение Артрофона в качестве монотерапии дает статистически достоверное улучшение состояния пациентов, превышающее таковое в группе диклофенака. Артрофон назначается в стандартных дозах — по 8 таблеток в сутки для рассасывания во рту, диклофенак — по 100 мг в сутки. Согласно критериям Американской коллегии ревматологов, 20%-е улучшение к 6-му месяцу наблюдения в группе пациентов, получавших Артрофон, было достигнуто в 57 % случа-

ев, в группе принимавших диклофенак — в 20 %. При этом клинический эффект Артрофона проявляется постепенно, достигая максимума к 6-му месяцу. Наблюдение за пациентами в течение одного года показало, что поддерживающая доза препарата (3–5 таблеток для рассасывания во рту в сутки) позволила сохранить полученное улучшение. Пациенты, принимавшие Артрофон, при исследовании показали снижение через 6 мес провоспалительного цитокина ИЛ-1 в 70 % случаев, трех провоспалительных цитокинов ФНО α , ИЛ-1 и ИЛ-6 — у 40 % [7]. В группе диклофенака клинический эффект был более быстрым, но менее устойчивым: изменения системной выработки цитокинов в этой группе не выявлены [37]. Клинический эффект при применении Артрофона получен при ревматоидном артрите, деформирующем остеоартрозе, а также при реактивных артритах — уреаплазменном и хламидийном [35; 38; 39]. При реактивных артритах препарат требует сочетания с антибактериальной терапией, при остеоартрозе — с хондропротекторами.

Группа препаратов, содержащих антитела в сверхмалых дозах, описанная выше, — незаменима в деятельности врачей общей практики, терапевтов и других специалистов. Практически не имея противопоказаний и побочных действий, приспособившаяся к создавшейся ситуации в условиях развивающейся патологии защитные силы организма, предотвращая само развитие либо прогрессирование заболевания, эти препараты не исключают использования других фармакологических и нефармакологических средств, но уменьшают необходимость в них и удлиняют периоды ремиссии.

ЛИТЕРАТУРА

- Хаитов Р. М., Игнатьева Г. А., Сидорович И. Г. Иммунология: Учебник. — М.: Медицина, 2000. — 432 с.
- Руководство по аллергологии и клинической иммунологии / В. Н. Федосеева, В. Г. Порядин, Л. В. Ковальчук и др. — Львов, 1997.
- Клиническая иммунология и аллергология / Под ред. Г. Лолора-младшего, Т. Фишера, Д. Адельмана. — М.: Практика, 2000. — 806 с.
- Ярилин А. А. Основы иммунологии. — М.: Медицина, 1999. — 650 с.
- Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология. — К.: ООО «Полиграф плюс», 2006. — 482 с.
- Клінічна імунологія / Ю. І. Бажора, В. М. Запорожан, В. Й. Кресюн, І. М. Годзієва. — Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2000. — 384 с.
- Фармакология сверхмалых доз антител к эндогенным регуляторам функций / О. И. Эпштейн, М. Б. Штарк, А. М. Дыгай и др. — М.: Изд. РАМН, 2005. — 226 с.
- Зилов В. Г., Судаков К. В., Эпштейн О. И. Элементы информационной биологии и медицины. — М.: Изд-во Моск. гос. ун-та леса, 2000. — 231 с.
- Хариш Г., Диттман Й. Особенности фундаментальных исследований в области гомеопатии // Биол. мед. — 1998. — Вып. 1. — С. 11-13.
- Эпштейн О. И. Возможные механизмы потенцирования лекарственных средств и некоторые вопросы функционирования биосистем // Биол. СО РАМН. — 1999. — № 1. — С. 132-148.
- Эпштейн О. И. Фармакология сверхмалых доз антител к эндогенным регуляторам функций: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Томск, 2003. — 23 с.
- Harisch G., Dittmann J. *In vivo* and *in vitro* studies on the efficiency of potentized and non-potentized substances // Biomed Ther. — 1997. — Vol. 15, N 2. — P. 40-46.
- Human basophil degranulation triggered by very dilute antiserum against IgE / E. Davenas, F. Beauvais, J. Amara et al. // Nature. — 1988. — Vol. 333, N 6176. — P. 816-818.
- Critical review and meta-analysis of serial agitated dilution in experimental toxicology / R. Linde, W. B. Jonas, D. Melchart et al. // Hum. Exp. Toxicol. — 1994. — Vol. 13. — P. 481-492.
- Païm A. Основы иммунологии: Пер. с англ. — М.: Мир, 1991.
- Roder J. K., Roder J. C., Gerlai R. Conspicuous exploration in the T-maze: abnormalities in S-100 beta transgenic mice // Physiol. Behav. — 1996. — Vol. 60, N 1. — P. 31-36.
- Chicks injected with antisera to either S-100 alfa or S-100 beta-protein develop amnesia for a passive avoidance task / B. S. O'Dowd, W. Q. Zhao, K. T. Ng, S. R. Robinson // Neurobiol. Learn. Mem. — 1997. — Vol. 67, N 3. — P. 197-206.
- Brain interleukin-1 and S-100 immunoreactivity are elevated in Down syndrome and Alzheimer disease / W. S. T. Griffin, L. C. Stanlay, C. Ling et al. // Proc. Natl Acad. Sci. — 1988. — Vol. 86. — P. 7611-7615.
- Эпштейн О. И., Комаров Е. В. Применение сверхмалых доз веществ эндогенного происхождения в клинике при алкогольной зависимости // IV Междунар. съезд «Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения». — Великий Новгород, 2000. — С. 254-258.
- Препарат «Пропротен-100» в купировании алкогольного абстинентного синдрома / А. Г. Гофман, И. Н. Пятницкая, Ю. В. Валентик и др. // Бюл. экспер. биол. — 2003. — Прил. 1. — С. 86-90.
- Спектр психотропных эффектов пропротена / Т. А. Воронина, Г. М. Молодавкин, Ю. Л. Дугина и др. // Поликлиника. — 2003. — № 1. — С. 32-33.
- Воронина Т. А., Середина С. Б. Методические указания по изучению транквилизирующего (анксиолитического) действия фармакологических веществ: Рук-во по эксперим. (доклиническому) изучению новых фармакол. веществ. — М., 2000. — С. 126-130.
- Moncada S., Higgs A. Mechanism of disease: the L-arginin-nitric oxide pathway // New Engl. J. Med. — 1993. — Vol. 329. — P. 2002-2012.
- Nakaki T. Physiological and clinical significance of NO (nitric oxide) — a review // Keio I. Med. — 1994. — Vol. 43. — P. 15-26.
- Culotta E., Koshland D. E. NO news is good news // Science. — 1992. — Vol. 258. — P. 1862-1865.
- Koshland D. E. Molecule of the Year (editorial) // Science. — 1992. — Vol. 258. — P. 1861-1861.
- Nathan C. Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells // FASEB J. — 1992. — Vol. 6. — P. 3051-3064.
- Wang Y., Marsden P. A. Nitric oxide synthases: biochemical and molecular regulation // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. — 1995. — Vol. 4. — P. 12-22.
- Bachmann S., Mundel P. Nitric oxide in the kidney: synthesis, localization and function // Am. J. Kidney Dis. — 1994. — Vol. 4. — P. 112-129.

30. *Impaza a new oral antibody drag for erectile dysfunction* / A. V. Martynushchev-Poklad, V. I. Petrov, J. L. Dugina et al. // *Clin. Exper. Pharmacol. Physiol.* — 2004. — Vol. 31. — Suppl. 1. — P. 124.

31. *Мазо Е. Б., Гамидов С. И., Овчинников Р. И. Виагра, сиалис, импаза — что, кому, когда и как?* // *Урология.* — 2004. — № 5. — С. 42-43.

32. *Первый опыт лечения инфекционного мононуклеоза Анафероном детским* / Л. А. Журавлева, А. И. Чуйкова, О. И. Галактионова и др. // *Детские инфекции.* — 2003. — № 3. — С. 50-52.

33. *Годзієва І. М., Тихонова І. Ю., Борозенко К. О.* До питання доцільності використання Анаферону (дитячого та дорослого) в лікуванні різних форм інфекційного мононуклеозу //

Імунологія та алергологія. — 2006. — № 1. — С. 108.

34. *Годзієва І. М., Тихонова І. Ю., Борозенко К. О.* Комплексна терапія хронічної Епштейн — Барр інфекції імуноректором анаферон та противірусним засобом віусид // *Імунологія та алергологія.* — 2006. — № 4. — С. 107.

35. *Сверхмалые дозы антител к фактору некроза опухоли альфа (препарат «Артрофон»): эффективность при лечении больных ревматоидным артритом* / В. И. Петров, А. Р. Бабаева, Е. В. Червкова и др. // *Бюл. эксп. биол.* — 2003. — Прил. 1. — С. 72.

36. *Эффективность нового противоревматического препарата артрофон в лечении воспалительных заболеваний суставов* / В. И. Петров, А. Р. Бабаева, Е. В. Червкова и др. // *Тез.*

докл. IV Междунар. конф. «Клинические исследования лекарственных средств». — М., 2004. — С. 174-175.

37. *Механизмы действия артрофона при иммунном воспалении: данные экспериментальных и клинических исследований* / А. В. Мартышев-Поклад, Ю. Л. Дугина, Е. В. Червкова и др. // *Мед. иммунол.* — 2004. — Т. 6, № 3-5. — С. 457-458.

38. *Азбабова Э. Р.* Реактивные артриты и синдром Рейтера // *Ревматические артриты* / Под ред. В. А. Насоновой, Н. В. Бунчук. — М., 1997. — С. 324-331.

39. *Годзієва І. М., Погуляєва О. Е., Борозенко К. О.* Комплексна патогенетична імунорегулююча терапія з використанням препарату артрофон у хворих на остеоартроз // *Імунологія та алергологія.* — 2006. — № 2. — С. 108.

УДК 615.37;616-097

І. Н. Годзієва, І. Ю. Тихонова, К. О. Борозенко
ПРИНЦИПИ ТЕРАПІИ АНТИТЕЛАМИ К ЕНДОГЕННИМ ІММУНОМОДУЛЯТОРАМ В СВЕРХМАЛЫХ ДОЗАХ. ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Работа содержит сведения о механизмах действия препаратов сверхмалых доз (СМД) антител к эндогенным регуляторам физиологических функций организма. В частности, рассматриваются механизмы действия СМД антител: к мозгоспецифическому белку S-100 — препараты Пропротен и Тенотен, обладающие психотропной активностью; к NO-синтазе — Импаза, регулирующая половую функцию мужчин; к интерферону гамма — Анаферон детский и взрослый, которым присуща иммуномоделирующая и противовирусная активность; к фактору некроза опухоли альфа — Артрофон, который применяется в артрологии как перспективное средство патогенетической терапии заболевания.

Ключевые слова: сверхмалые дозы антител к эндогенным регуляторам физиологических функций организма, Пропротен, Тенотен, Импаза, Анаферон детский и взрослый, Артрофон.

UDC 615.37;616-097

I. N. Godzieva, I. Yu. Tikhonova, K. O. Borozhenko
PRINCIPLES OF THERAPY WITH ANTIBODIES TO ENDOGENIC IMMUNOMODULATORS IN EXTREMELY SMALL DOSES. ACHIEVEMENTS AND PERSPECTIVES

The work contains information concerning mechanisms of action of antibodies in extremely small doses (ESD) to endogenous regulators of organism's functions. The following medicines are discussed: Proproten and Tenoten which deal with brain specific S-100 protein and have psychotropic activity; Impasa which deals with NO-synthasa and regulates male reproductive function; Anaferon for adults and children which deals with interferon gamma and has immunomodulating and antiviral activity; Arthrofon which deals with tumor necrosis factor alpha and is used in arthrology as a perspective remedy in pathogenic diseases therapy.

Key words: extremely small doses of antibodies to endogenous regulators of organism's physiological functions, Proproten, Tenoten, Impasa, Anaferon for adults and children, Arthrofon.

*Передплачуйте
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

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, ювілей». Докладніше про зміст рубрик (розділів) читайте на 3-й сторінці обкладинки.

2. Редакція віддає перевагу одноосібним роботам і роботам, виконаним невеликим колективом авторів (2–3). У першу чергу друкуються статті передплатників журналу, а також замовлені редакцією.

Не приймаються до розгляду статті, що вже були надруковані в інших виданнях, а також роботи, які за своєю сутністю є переробкою опублікованих раніше статей і не містять нового наукового матеріалу або нового наукового осмислення вже відомого матеріалу. За порушення цієї умови відповідальність цілковито покладається на автора.

3. Мова статей — українська для вітчизняних авторів, російська для авторів з інших країн СНД.

4. Матеріал статті повинен бути викладеним за такою схемою:

- а) індекс УДК;
- б) ініціали та прізвище автора (авторів), науковий ступінь;
- в) назва статті;
- г) повна назва установи, де виконано роботу;
- д) постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями;

е) аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор;

ж) виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується означена стаття;

з) формулювання цілей статті (постановка завдання);

и) виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;

к) висновки з даного дослідження і перспективи подальших розвідок у даному напрямку;

л) література;

м) два резюме — мовою статті й англійською обсягом до 800 друкованих літер кожне за такою схемою: індекс УДК, ініціали та прізвище автора (авторів), назва статті, текст резюме, ключові слова (не більше п'яти).

5. Обсяг оригінальних та інших видів статей не повинен перевищувати 8 машинописних сторінок, оглядів — 10, коротких повідомлень — 2.

Зауважимо: загальний обсяг містить усі елементи публікації, тобто заголовні дані, власне статтю чи повідомлення, перелік літератури, резюме, ключові слова, таблиці (не більше трьох), графічний матеріал (не більше двох рисунків або фото) тощо, крім відомостей про авторів. Але вільна площа окремих аркушів, на яких вміщено невеликі таблиці, рисунки та ін., із загального підрахунку вилучається.

6. Текст друкують на стандартному машинописному аркуші (ширина полів: лівого, верхнього та нижнього по 2 см, правого — 1 см), сторінка тексту повинна містити не більше 32 рядків по 64 знаки в рядку.

У статтях повинна використовуватися міжнародна система одиниць СІ.

Хімічні та математичні формули вдрукують або вписують. Структурні формули оформляють як рисунки. У формулах розмічають: малі та великі літери (великі позначають двома рисками знизу, малі — двома рисками зверху простим олівцем); латинські літери підкреслюють синім олівцем; грецькі літери обводять червоним олівцем, підрядкові та надрядкові цифри 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, напівтонних (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 слово-

сполучень — 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 кожную 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, діагностикумів
 - * біотехнології в лабораторній практиці
 - * діагностичні, лікувальні та профілактичні технології

- ▶ **оригінальні дослідження — результати пріоритетних робіт, що вносять суттєвий вклад у розвиток медицини та біології**

- ▶ **статті з фундаментальних проблем медицини та біології**
 - * молекулярної біології та генетики
 - * біології та біофізики клітин
 - * фізіології, біохімії та морфології людини
 - * експериментальної та клінічної фармакології та патофізіології
 - * нові досягнення в галузі вивчення етіології та патогенезу захворювань
 - * сучасні досягнення в діагностиці, профілактиці та лікуванні захворювань

- ▶ **огляди з сучасних актуальних проблем біології та медицини**

- ▶ **інформація, хроніка, ювілеї**