

ДОСЯГНЕННЯ **БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ**

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ



№ 1 (13)
2009

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

П. Б. Антоненко (*відповідальний секретар*), Ю. І. Бажора, С. О. Гешелін,
Л. С. Годлевський (*заст. гол. редактора*), В. В. Годован, М. Я. Головенко, В. Г. Дубініна,
О. О. Зелінський, О. В. Зубаренко, К. М. Косенко, В. Й. Кресюн (*заст. гол. редактора*),
А. П. Левицький, О. О. Лосєв, О. О. Мардашко, А. С. Сон, О. А. Шандра

Редакційна рада

С. А. Андронаті (Одеса), Г. М. Бутенко (Київ), В. К. Гринь (Донецьк),
Д. Д. Зербіно (Львів), В. М. Казаков (Донецьк), Анелія Дімітрова Кліссарова (Болгарія),
Г. В. Книшов (Київ), В. М. Коваленко (Київ), В. А. Кордюм (Київ), П. Г. Костюк (Київ),
Жозе Алехандро Мадрігал (Велика Британія), О. О. Мойбенко (Київ),
О. Г. Резніков (Київ), А. М. Романенко (Київ), Ю. М. Сиволап (Одеса),
М. Д. Тронько (Київ), Чіттур Мохаммед Хабібупулла (Індія),
Ральф Хусс (Німеччина), В. Ф. Чехун (Київ)

№ 1 (13) 2009

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
К. М. Цвигун

Художній редактор
О. А. Шамшуріна

Комп'ютерний дизайн,
оригінал-макет

В. М. Попов
А. В. Попов
О. А. Шамшуріна

Поліграфічні роботи
І. К. Каневський

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

Свідоцтво про реєстрацію
КВ № 5610

Передплатний індекс 08205

Підписано до друку 30.03.2009.
Формат 60x84/8. Папір письмовий.

Обл.-вид. арк. 13,0.
Тираж 150 пр. Зам. 1234.

Видано і надруковано
Одеським державним
медичним університетом.
65082, Одеса, Валіховський пров., 2.

Свідоцтво ДК № 668 від 13.11.2001

ЗМІСТ

Фундаментальні проблеми медицини та біології

- ПЕРСПЕКТИВИ СТВОРЕННЯ НОВИХ
АНТИМЕТАБОЛІТІВ ПІРИМІДИНОВОГО ОБМІНУ —
БІС-ПОХІДНИХ 5(6)-ЗАМІЩЕНИХ УРАЦИЛІВ
О. В. Вельчинська, Е. О. Коваленко, Н. І. Шарикіна 4
- ВПЛИВ КОМПЛЕКСУ ВІТАМІНІВ ГРУПИ В
НА АКТИВНІСТЬ Na^+ , K^+ -АТФази
У ТКАНИНАХ ЩУРІВ
Л. М. Карпов, В. Ю. Анісімов 8
- ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ АНАЛГЕТИЧНОЇ
ТА АНТИЕКСУДАТИВНОЇ АКТИВНОСТІ ЗАМІЩЕНИХ
7-АЛКІЛ-8-ПІПЕРАЗИНО-3-МЕТИЛКСАНТИНІВ
І. В. Кіреєв 10
- ВЛИЯНИЕ СОЧЕТАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ
БАКТЕРИАЛЬНОГО ЛИПОПОЛИСАХАРИДА
И ДИАЗЕПАМА НА ЭПИЛЕПТИЧЕСКУЮ
АКТИВНОСТЬ
Е. В. Коболев, О. Г. Овчинникова 13
- СПОНТАННА СУДОМНА АКТИВНІСТЬ
ЗА УМОВ ПІЛОКАРПІН-ІНДУКОВАНОГО
ЕПІЛЕПТИЧНОГО СТАТУСУ:
ХАРАКТЕРИСТИКА МОДЕЛІ
Н. В. Копйова 17
- СТАН СИСТЕМИ АНТИОКСИДАНТНОГО
ЗАХИСТУ В ОРГАНІЗМІ ЩУРІВ ЗА УМОВ ДІЇ
ПРОСТИХ ПОЛІЕФІРІВ
О. А. Наконечна 23
- АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ КОМПОЗИЦІЙНОЇ
СУМІШІ ПОХІДНИХ γ -КРОТОНОЛАКТОНУ
І Zn-КАРНОЗИНУ В УМОВАХ
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ІНФІКОВАНОЇ
ДЕРМАТОМНОЇ РАНИ
Р. З. Огоновський 26



Одеса
Одеський медуніверситет
2009

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

ГОСТРА ТОКСИЧНІСТЬ НОВОГО КОМБІНОВАНОГО ПРОТИСУДОМНОГО ЗАСОБУ В. І. Опришко, І. А. Мазур, К. О. Кравченко	30
ЕЛАСТАЗИ ЗА УМОВ ШТУЧНОГО ГІПОМЕТАБОЛІЧНОГО СТАНУ Л. М. Самохіна	32
ОЦІНКА ЗМІНИ ПОВЕДІНКОВИХ ХАРАКТЕРИСТИК БІЛИХ ЩУРІВ В УМОВАХ ТЕСТУ «ДІРЯВЕ ПОЛЕ» ПІД ДІЄЮ ЕМОЦІЙНОГО СТРЕСУ РІЗНОГО ГЕНЕЗУ Г. О. Фролова	36
ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ПРИ ІНФІКУВАННІ ШТАМАМИ <i>M. TUBERCULOSIS</i> РОДИНИ BEIJING М. М. Чеснокова	39

Оригінальні дослідження

ВИКОРИСТАННЯ СУКРАЛЬФАТУ У КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОГО ГАСТРОДУОДЕНІТУ У ДІТЕЙ І ПІДЛІТКІВ І. Л. Бабій, Н. В. Мовлянова	44
ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА КОРЕЛЯЦІЙ МІЖ КОМПОНЕНТАМИ СКЛАДУ МАСИ ТІЛА І ПАРАМЕТРАМИ ЦЕНТРАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ У ПІДЛІТКІВ ЗАЛЕЖНО ВІД СОМАТОТИПУ О. А. Бобровська	48
ДІАГНОСТИКА ОБ'ЄМУ ІНТРААБДОМІНАЛЬНОЇ КРОВОТЕЧІ У ПАЦІЄНТОК З АПОПЛЕКСІЄЮ ЯЄЧНИКА І. З. Гладчук, О. Я. Назаренко, О. В. Якименко, Є. А. Дунай	51
ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА МІЖТКАНИННИХ КОНСТАНТ РОЗПОДІЛУ ЕТАНОЛУ ТА ЙОГО МЕТАБОЛІТІВ, ЩО ВИЗНАЧЕНІ МЕТОДАМИ АСИМПТОТИЧНОГО НАБЛИЖЕННЯ, ПЛОЩ ПІД ФАРМАКОКІНЕТИЧНИМИ КРИВИМИ ТА ЇХ КОМБІНАЦІЇ В. Б. Ларіонов	55
КОРЕЛЯЦІЙНІ ЗВ'ЯЗКИ АКТИВНОСТІ ФЕРМЕНТІВ КРОВІ З ПОКАЗНИКАМИ ГОМЕОСТАЗУ ПРИ ХРОНІЧНІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ Н. Г. Малюкова	59
КОРЕЛЯЦІЇ ШИРИНИ ДИСТАЛЬНИХ ЕПІФІЗІВ ПЛЕЧА, ПЕРЕДПЛІЧЧЯ, СТЕГНА І ГОМІЛКИ З ПАРАМЕТРАМИ РЕОЕНЦЕФАЛОГРАМИ У ПІДЛІТКІВ РІЗНИХ СОМАТОТИПІВ І. К. Нурметова, І. Д. Кухар	64
ПОРІВНЯЛЬНА ЕФЕКТИВНІСТЬ КРІОДЕСТРУКЦІЇ В ЛІКУВАННІ ЕХІНОКОКОЗУ ПЕЧІНКИ І. В. Шарапов	68
ПОКАЗНИКИ ЛІНІЙНОГО КРОВОТОКУ СОННИХ АРТЕРІЙ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ КОЛЬОРОВОГО ДУПЛЕКСНОГО СКАНУВАННЯ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ Є. І. Шоріков, Д. В. Шорікова	71
РЕКОНСТРУКЦІЯ ВИХІДНОГО ТРАКТУ ПРАВОГО ШЛУНОЧКА МОНОСТУЛКОВИМ КЛАПАНОМ У ХІРУРГІЇ ВРОДЖЕНИХ ВАД СЕРЦЯ Р. Й. Лекан, О. О. Лосєв, В. І. Босенко, В. М. Гриньов, С. В. Варбанець, О. В. Глянцев, І. О. Пенгріна, К. О. Лосєва	74

Нові медико–біологічні технології

ОЦІНКА АЛІМЕНТАРНОГО СТАТУСУ:

ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ КАЛІПЕРОМЕТРИЧНОГО МЕТОДУ

Л. Г. Засипка, В. І. Величко, Ю. М. Ворохта 78

Лекції

ІМУНОСЦИНТИГРАФІЯ: ТЕОРЕТИЧНІ ОСНОВИ

І РОЛЬ У КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

О. В. Щербіна 83

Огляди

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ

ПРО ІНФЕКЦІЙНО-АЛЕРГІЧНІ КАРДИТИ У ДІТЕЙ

І. Л. Бабій, О. В. Федоренко 88

РОЛЬ МАКРО-, МІКРОЕЛЕМЕНТІВ У РОЗВИТКУ ПРИРОДЖЕНИХ ВАД

І. В. Руденко 94

Рецензії

ПІДРУЧНИК, НА ЯКИЙ ДАВНО ЧЕКАЛИ 99

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ 101

*Рекомендовано до друку Вченою радою Одеського державного медичного університету
Протокол № 4 від 18.12.2008 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.

Передплатний індекс 08205

© Досягнення біології та медицини, 2009

УДК 547.854.4+547.431.4+547.96

О. В. Вельчинська¹, канд. хім. наук, доц.,
Е. О. Коваленко², д-р біол. наук,
Н. І. Шарикіна³, д-р мед. наук, проф.

ПЕРСПЕКТИВИ СТВОРЕННЯ НОВИХ АНТИМЕТАБОЛІТІВ ПІРИМІДИНОВОГО ОБМІНУ — БІС-ПОХІДНИХ 5(6)-ЗАМІЩЕНИХ УРАЦИЛІВ

¹Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ,

²Інститут мікробіології і вірусології ім. Д. К. Заболотного НАН України, Київ,

³Інститут фармакології та токсикології АМН України, Київ

Вступ

Одним із перспективних шляхів пошуку засобів лікування пухлинної хвороби є створення нових антиметаболітів пуринового та піримідинового обміну, здатних впливати на структуру та функції нуклеїнових кислот і малих активних молекул [1]. Актуальність досліджень підтверджується чисельними роботами вітчизняної та світової літератури [2; 3]. Відомо, що пухлини використовують молекули урацилу активніше, ніж нормальні клітини. Оскільки ван-дер-ваальсові радіуси водню та фтору близькі, можна очікувати, що 5-фторурацил або його похідні будуть виконувати роль субстрату та/або інгібітора ферментів і переважно поглинатися тканинами пухлини.

Молекули 5(6)-фтор(галоген)заміщених урацилів та їх похідних здатні виконувати роль фтор(галоген)вмісних синтонів у органічному синтезі, тому їх активно використовують для створення оригіналь-

них біологічно активних молекул. Крім того, введення фтор(галоген)вмісних фармакофорів у гетероциклічну молекулу приводить до підвищення розчинності сполук у ліпідах і робить лікарські засоби ефективнішими у зв'язку із легкістю їх транспортування в організмі [4]. Зазначена увага до фторвмісних фрагментів у нових молекулах викликана також підсиленням антиметаболічних властивостей цих сполук.

Описано метод введення до аліфатичного ланцюга або ароматичного кільця фармакофорної групи $-\text{CF}_2\text{CHBrCl}$ при використанні доступного реагенту та лікарського засобу фторотану з метою синтезу біологічно активних сполук [5]. Взаємодія фторотану з основою супроводжується елімінуванням фтористого водню та генеруванням проміжного продукту 2-бром-1,1-дифтор-2-хлоретилену, який безпосередньо реагує з молекулами спиртів при каталізі основою. Дана реакція дозволяє виявити нову страте-

гію для синтезу селективно поліфункціональних молекул, хімічна будова яких дозволяє введення в молекулу нових фармакофорних фрагментів.

Мета даної роботи полягає у визначенні преформованих піримідинів, їх синтезі, вивченні хімічних і фізико-хімічних характеристик, вивченні їх біологічних властивостей, а саме: гострої токсичності та проти-пухлинної дії.

Матеріали та методи дослідження

Нові гетероциклічні біс-похідні синтезовані на основі 5(6)-заміщених урацилів і фторотану. Абсолютні розчинники дістають у такий спосіб: ацетонітрил переганяють над P_2O_5 , діетиловий ефір — над металевим натрієм, диметилформамід і бензол — у вакуумі. Індивідуальність синтезованих сполук контролюють методом тонкошарової хроматографії на пластинках Silufol-254 у системі ацетонітрил-гексан 2 : 1. Інфрачервоні (ІЧ) спектри записують на

спектрофотометрі UR-20 (виробник “Charles Ceise Hena”, Німеччина).

Газорідинну хроматографію (ГРХ) проводять на газорідинному хроматографі “Perkin Elmer” з УФ-детектором (виробник “Perkin”, Німеччина). Спектри ЯМР¹H записують на приладах “Bruker WP-200” (виробник “Bruker”, Швейцарія), “Varian T-60” (виробник “Varian”, США) з робочою частотою 200-132 МГц у DMSO-d₆ з використанням тетраметилсилану як внутрішнього стандарту.

N₍₁₎,*N*₍₁₎-(2''-бром-2''-хлоретеніл)-біс-(6-метилурацил) (I).

Приготування розчину № 1: 0,25 г гідроксиду калію (0,0044 моль), 0,025 г дибензо-18-краун-6-ефіру в 20 мл сухого бензолу перемішують при температурі 60 °С приблизно 15 хв до утворення на стінках хімічного реактора білого полімерного нальоту, тобто утворення калієвого комплексу з дибензо-18-краун-6-ефіром. Отриманий розчин охолоджують до кімнатної температури, додають до нього краплями розчин 0,87 г (0,0044 моль) фторотану в 20 мл сухого ефіру.

Приготування розчину № 2: 1,11 г (0,0088 моль) 6-метилурацилу розчиняють у 40 мл сухого диметилформаміду при температурі 60 °С в окремому хімічному посуді. Гарячий розчин № 2 додають краплями через ділильну лійку до розчину № 1, перемішують при температурі 60–80 °С 1 год (реакційна суміш мутніє та при нагріванні стає червоно-коричневою), фільтрують у гарячому стані, охолоджують, відганяють простою перегонкою розчинника. Залишок — осад — промивають 30 мл суміші діетиловий ефір — гексан (1 : 1) і сушать у вакуумі водоструминного насоса. Сполука I — кристалічний порошок жовтого забарвлення, нестійкий до дії гарячого орга-

нічного розчинника; при пере-кристалізації розкладається до вихідного урацилу. Вихід 1,85 г (43 %); *T*_{топл} 286–287 °С. Знайдено, %: С 38,80; Н 3,2; N 14,8. С₁₂Н₁₀BrClN₄O₄. Обчислено, %: С 37,1; Н 2,58; N 14,38; ІЧ-спектр (KBr), см⁻¹: 515, 550, 690, 850 (C-Cl, C-Br); 960–970 (trans-C=C-); 1710, 1750 (C=O); 2800–3000 (CH₃). ЯМР¹H: 2,004 (6H, с., 2CH₃), 5,313 (2H, с., 2C₍₃₎-H), 10,832 (2H, д., 2N₍₃₎H, J_{H,H}⁴ 9,6 Гц).

Аналогічно синтезують сполуки: *N*₍₁₎,*N*₍₁₎-(2''-бром-2''-хлоретеніл)-біс-(5-метилурацил) (II) із 0,87 г (0,0044 моль) фторотану та 1,11 г (0,0088 моль) 5-метилурацилу, *N*₍₁₎,*N*₍₁₎-(2''-бром-2''-хлоретеніл)-біс-(5-фторурацил) (III) із 0,87 г (0,0044 моль) фторотану та 1,15 г (0,0088 моль) 5-фторурацилу, *N*₍₁₎,*N*₍₁₎-(2''-бром-2''-хлоретеніл)-біс-(5-бромурацил) (IV) із 0,87 г (0,0044 моль) фторотану та 1,67 г (0,0088 моль) 5-бромурацилу, *N*₍₁₎,*N*₍₁₎-(2''-бром-2''-хлоретеніл)-біс-(5-нітроурацил) (V) із 0,87 г (0,0044 моль) фторотану та 1,38 г (0,0088 моль) 5-нітроурацилу.

Сполука II — кристалічний порошок кремового забарвлення, кристалізується з суміші розчинників етанол — гексан (1 : 1). Вихід 1,58 г (36,8 %); *T*_{топл} з осмоленням 265–268 °С. Знайдено, %: С 37,60; Н 3,08; N 14,53. С₁₂Н₁₀BrClN₄O₄. Обчислено, %: С 37,1; Н 2,58; N 14,38; ІЧ-спектр (KBr), см⁻¹: 515, 615 (C-Hal), 1710, 1750 (C=O), 2800–3000 (CH₃). ЯМР¹H: 1,712 (6H, д., J_{H,H}² 5 Гц, 2CH₃), 7,229 (2H, д., J_{H,H}² 5 Гц, 2C₍₆₎H), 10,7 (2H, уш. с., 2N₍₃₎H).

Сполука III — кристалічний порошок кремового забарвлення. Вихід 1,75 г (50 %); *T*_{топл} 238–240 °С. Знайдено, %: С 30,08; Н 1,15; N 13,78. С₁₀Н₄BrF₂ClN₄O₄. Обчислено, %: С 30,21; Н 1,13; N 14,09; ІЧ-спектр (KBr), см⁻¹: 510, 550, 690 (C-Cl, C-Br); 1150, 1210 (C-F); 1735, 1750 (C=O).

ЯМР¹H: 4,532 (2H, уш. с., 2N₍₃₎H), 7,447 (2H, д., 2C₍₆₎-H).

Сполука IV — кристалічний порошок кремового забарвлення. Вихід 1,36 г (30 %); *T*_{топл} з осмоленням 270–275 °С. Знайдено, %: С 22,8; Н 1,02; N 11,01; Br 45,96. С₁₀Н₄Br₃ClN₄O₄. Обчислено, %: С 23,13; Н 0,77; N 10,78; Br 46,1; ІЧ-спектр (KBr), см⁻¹: 550–695 (C-Br), 1710, 1750 (C=O). ЯМР¹H: 4,048 (2H, с., 2N₍₃₎H in H₂O), 7,66 (2H, с., 2C₍₆₎H).

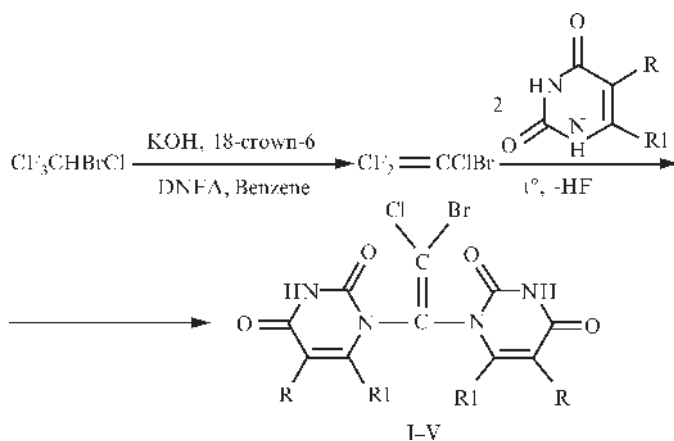
Сполука V — кристалічний осад кремового забарвлення. Вихід 2,24 г (56,5 %); *T*_{топл} з осмоленням 290–295 °С. Знайдено, %: С 26,67; Н 1,02; N 17,79. С₁₀Н₄BrClN₆O₈. Обчислено, %: С 26,59; Н 0,89; N 18,60; ІЧ-спектр (KBr), см⁻¹: 550–690 (C-Hal), 1710, 1750 (C=O). ЯМР¹H: 8,861 (2H, с., 2×C₍₆₎H), 10,226 (2H, с., 2N₍₃₎H).

Для визначення середньотоксичної дози ЛД₅₀ синтезованих сполук використовували експрес-метод В. Б. Прозоровського [6]. Дослідження проводили на білих нелінійних мишах-самцях масою (22,0±2,0) г; шлях введення — підшкірний.

Протипухлинну активність вивчали згідно з рекомендаціями Фармакологічного центру МОЗ України на моделях експериментального пухлинного росту різного генезу. Препарати вводили в дозах, які відповідали 1/4–1/6 ЛД₅₀. Одержані результати оброблено статистично [7].

Результати дослідження та їх обговорення

За новим, розробленим нами методом синтезу взаємодією фторотану як фторвмісного синтону й урацилів у молярному співвідношенні 1 : 2, у системі розчинників (бензол — діетиловий ефір) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром у лужному середовищі син-



де R = H, R1 = CH₃ (I); R = CH₃, R1 = H (II); R = F, R1 = H (III); R = Br, R1 = H (IV); R = NO₂, R1 = H (V).

Рисунок. Біс-похідні урацилів

тезовано нові біс-похідні урацилів з фармакофорною групою =C=CBrCl, (I–V) (рисунок).

В ІЧ-спектрах сполук (I–V) ідентифіковано сигнали зв'язків C–Hal при 510–1210 см⁻¹ інтенсивні сигнали карбонільних груп C=O гетероциклічних фрагментів молекули при 1710, 1735, 1750 см⁻¹, сигнали CH₃-груп для сполук (I, II) при 2800–3000 см⁻¹. Співвідношення інтегральних інтенсивностей сигналів у ЯМР¹H-спектрах сполук (I–V) підтверджує відсутність протона при атомі N₍₁₎, які спостерігаються в молекулах вихідних урацилів при 11,00–11,25 м. д., а також наявність протонів у положеннях C₍₅₎H (I) та C₍₆₎H (II–V) гетероциклічних ядер при 5,313 і 7,229–8,861 м. д. відповідно, протонів у положенні N₍₃₎H гетероциклічних ядер при 4,048–10,832 м. д., які частково дейтеруються.

5-Фторурацил із його властивостями у процесі метаболізму утворювати інтермедіати, що включаються до структури ДНК, РНК, гальмують активність тимідилатсинтетази, яка забезпечує синтез ДНК і РНК його попередниками, знаходиться у центрі уваги пошуку нових сполук із зазначеною спрямованістю дії. Для подальших досліджень біологічних властивостей відібрано біс-по-

хідні 5-метилурацилу (сполука II), 5-фторурацилу (сполука III) і 5-бромурацилу (сполука IV), які за хімічною будовою та наявністю фармакофорних груп є найбільш близькими до відомого лікарського засобу — 5-фторурацилу. Практичний інтерес до потенційних лікарських засобів зумовлений їх постійною дією на макроорганізм. Дослідження глибоких перетворень чутливих клітин під впливом цих речовин є важливим аспектом фармакології. Визначення одного з головних фармакологічних індексів гетероциклічних біс-похідних — гострої токсичності — показало, що сполуки II та IV належать до малотоксичних: ЛД₅₀ їх дорівнює 515 і 415 мг/кг, відповідно (табл. 1). Сполука III також належить до малотоксичних сполук, ЛД₅₀ її становить 125 мг/кг, що перевищує токсичність попередніх сполук у 4,12 та 3,32 рази відповідно. Оскільки структурних аналогів синтезованих сполук у літературі не описано, препаратом порівняння був відомий протипухлинний лікарський засіб 5-фторурацил. Препарат порівняння належить до малотоксичних сполук і має середньотоксичну дозу 375 мг/кг. При введенні вищевказаних хімічних речовин у дослідних тварин спостерігалися тонічні та

клоніко-тонічні судоми впродовж 1–2 год, блювання, а після 3–5 год — тремор.

Оцінка протипухлинної активності біс-похідних проводилася за показниками відсотка гальмування росту пухлин на двох типах пухлинної хвороби: лімфосаркомі Пліса та саркомі 45. Для контролю використовували, як і в дослідях токсичності, 5-фторурацил, який виявляє активність при інооперабельній і рецидивній пухлині шлунка, товстої та прямої кишки, пухлин молочної та підшлункової залоз, яєчників [8]. Під час вивчення протипухлинної активності значний інтерес становило похідне загального анестетика фторотану та 5-фторурацилу (III). Згідно із зауваженнями клініцистів, фторотан є найбільш зручним лікарським засобом, який дає позитивні результати при операційних втручаннях в онкологічних хворих. Саме ця сполука N₍₁₎,N_(1')-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-фторурацил) (III) була вивчена в онкофармакологічних експериментах. Для синтезованої сполуки III відмічено значну протипухлинну дію відносно лімфосаркоми Пліса (75,3 %) і відсутність протипухлинної дії при саркомі 45 (16,9 %). Одержані дані подано у табл. 2.

Таким чином, висока протипухлинна активність синтезованих гетероциклічних біс-похідних дозволяє розглядати ці сполуки як потенційні лікарські протипухлинні засоби і відкри-

Таблиця 1
Параметри гострої токсичності гетероциклічних біс-похідних

Біс-похідне	ЛД ₅₀ , мг/кг
Сполука II	515
Сполука III	125
Сполука IV	415
5-фторурацил (контроль)	375

Протипухлинна активність сполуки III

Препарат	Доза, мг/кг	Середня маса пухлини, г		Гальмування росту пухлини, %
		контроль	дослід	
Лімфосаркома Пліса				
Сполука III	50,0	27,66	6,83	75,3*
5-фторурацил (контроль)				55,0**
Саркома 45				
Сполука III	30,0	62,7	52,12	16,9
5-фторурацил (контроль)				18,4**

Примітка. * — загибель однієї тварини у дослідній групі; ** — за [6].

ває нові перспективи для подальшої роботи у цьому напрямку онкофармакології.

Висновки

1. За новим, розробленим нами методом синтезу, взаємодією фторотану як фторвмісного синтону й урацилів у молярному співвідношенні 1 : 2 у системі розчинників (бензол — диметилформамід — діетиловий ефір) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром у лужному середовищі синтезовано нові біс-похідні урацилів із фармакофорною групою =C=CBrCl.

2. Будову синтезованих сполук (I–V) підтверджено даними елементного аналізу, УФ-, ІЧ-, ЯМР¹H-спектроскопії, а індивідуальність — методами тонко-

шарової та газорідної хроматографії.

3. Встановлено, що сполуки II і IV належать до малотоксичних: LD₅₀ їх дорівнює 515 і 415 мг/кг відповідно. Сполука III також належить до малотоксичних сполук, LD₅₀ її становить 125 мг/кг, що перевищує токсичність попередніх сполук у 4,12 і 3,32 рази відповідно.

4. Для похідного загального анестетика фторотану та 5-фторурацилу (III) відмічено значну протипухлинну дію відносно лімфосаркоми Пліса (75,3 %) і відсутність протипухлинної дії при саркомі 45 (16,9 %).

ЛІТЕРАТУРА

1. Noordhuis P. 5-fluorouracil incorporation into RNA and DNA in relation to thymidilate synthetase inhibition

human colorectal cancer / P. Noordhuis, U. Holwerda // *Annals of oncology*. — 2004. — Vol. 15. — P. 1025-1032.

2. Adjei A. A review of pharmacology and clinical activity of new chemotherapy agents for the treatment of colorectal cancer / A. Adjei // *Clin. Pharmacol.* — 1999. — Vol. 48. — P. 265-277.

3. Longey D. B. 5-fluorouracil — mechanisms of action and clinical strategies : *Nature Reviews* / D. B. Longey, Paul D. Harkin, Patrick G. Jonson // *Cancer*. — 2003. — Vol. 3. — P. 330-338.

4. Ягупольский Л. М. Ароматические и гетероциклические соединения с фторсодержащими заместителями / Л. М. Ягупольский. — К. : Наук. думка, 2006. — С. 90-105.

5. Biological activity of bacterial lectins and their molecular complexes with heterocyclic bis-adducts / Hel. V. Welchinska, B. Piecuszak, E. A. Kovalenko [et al.] // *Мікробіологічний журнал*. — 2003. — Т. 65, № 6. — С. 20-25.

6. Прозоровский В. Б. Экспресс-метод определения средней эффективности дозы и ее ошибки / В. Б. Прозоровский, В. М. Демченко // *Фармакология та токсикология*. — 1978. — Т. 41, № 4. — С. 407-509.

7. Экспериментальная оценка протипухольных препаратов в СССР и США / под ред. З. П. Софьиной, А. Б. Сыркина, А. Голдина, А. Кляйна. — М. : Медицина, 1979. — 296 с.

8. Противоопухолевая терапия : справочник / А. М. Гарин, А. Б. Сыркин, М. Б. Бычков [и др.] ; под ред. Н. И. Переводчиковой. — М. : Медицина, 1986. — 208 с.

УДК 547.854.4+547.431.4+547.96

О. В. Вельчинська, Е. О. Коваленко, Н. І. Шарикіна
ПЕРСПЕКТИВИ СТВОРЕННЯ НОВИХ АНТИМЕТАБОЛІТІВ ПІРИМІДИНОВОГО ОБМІНУ — БІС-ПОХІДНИХ 5(6)-ЗАМІЩЕНИХ УРАЦИЛІВ

Описано новий препаративний метод синтезу гетероциклічних біс-аддуктів 5(6)-заміщених урацилів із фторотаном при каталізі 18-краун-6-комплексом. Будову синтезованих сполук підтверджено даними елементного аналізу, УФ-, ІЧ-, ЯМР¹H-спектроскопії, а індивідуальність — методами тонкошарової та газорідної хроматографії. Встановлено, що синтезовані сполуки належать до малотоксичних: LD₅₀ їх коливається від 515 до 125 мг/кг. Виявлено високий протипухлинний ефект біс-аддукту 5-фторурацилу: гальмування росту пухлини лімфосаркоми Пліса сягало 75,3 %.

Ключові слова: 5-фторурацил, фторотан, пухлини, краун-ефір, катализ.

UDC 547.854.4+547.431.4+547.96

О. V. Velchinska, E. O. Kovalenko, N. I. Sharykina
PERSPECTIVES OF CREATION OF NEW ANTIMETABOLITES OF PYRIMIDINES CHANGE — BIS-DERIVATIVES OF 5(6)-SUBSTITUTED URACILES

A new convenient method for the preparation of heterocyclic bis-adducts of 5(6)-substituted uraciles with fluorotan with 18-crown-6-complex as catalyst was described. The structure of synthesized compounds has been confirmed by data of elemental analysis, UV-, IR- and NMR¹H-spectra. The purity has been tested by method of thin-layer and gas-liquid chromatography. It was discovered that compounds, which synthesized apply to little toxic preparations: LD₅₀ are from 515 to 125 mg/kg. A strongly antitumour effect of bis-adduct of 5-fluorouracile has been discovered: growth relaxation of Plissa Lymphosarcoma tumour mass was 75.3%.

Key words: 5-fluorouracile, fluorotan, cancer, crown-ether, catalysis.

ВПЛИВ КОМПЛЕКСУ ВІТАМІНІВ ГРУПИ В НА АКТИВНІСТЬ Na^+ -, K^+ -АТФази У ТКАНИНАХ ЩУРІВ

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

Вступ

Відомо, що вітаміни групи В беруть участь в енергетичних процесах тварин і людини. Велику роль у них відіграє і Na^+ -, K^+ -АТФаза. І хоча структура, механізми регуляції та клітинні функції Na^+ -, K^+ -АТФази описані в багатьох оглядах [1; 2], у жодному з них немає посилення на роботи, в яких вивчався б вплив вітамінів групи В на її активність. Проте, на нашу думку, між ними має бути досить тісний зв'язок. Так, нами раніше були отримані дані про те, що вітаміни групи В впливають на активність Na^+ -, K^+ -АТФази в органах тварин і від цього ферменту певною мірою залежить їх транспорт через біомембрану та їх всмоктування [3]. Однак досі достеменно невідомо, який саме механізм змінює активність ферменту під дією вітамінів або їх комплексу.

Метою роботи стало дослідження зміни активності препаратів Na^+ -, K^+ -АТФази із сірої речовини кори мозку (переважно α 2-, α 3/ β 1-ізоформи) і зовнішніх медул нирок (α 1/ β 1-ізоформа) щурів при введенні їм комплексу вітамінів групи В.

Матеріали та методи дослідження

В експерименті використовували 16 щурів лінії Wistar, масою $(160,0 \pm 5,0)$ г. Щурів було поділено на дві групи. Тваринам першої групи (контрольної) вводили внутрішньом'язово фізіологічний розчин, другої (до-

слідної) — вітамінний комплекс (ВК) такого складу (у міліграмах на кілограм маси тварин): тіаміну (B_1) — 6 мг/кг, флавінмононуклеотиду (ФМН) — 2 мг/кг, пантотенової кислоти (B_3) — 25 мг/кг, піридоксину (B_6) — 5 мг/кг, нікотинаміду (НА) — 20 мг/кг і ліпоєвої кислоти (ЛК) — 2 мг/кг. Тварин брали у дослід через 2 год після введення фізіологічного розчину та комплексу вітамінів, оскільки основна їх частина вже встигає перетворитись у коферментні форми.

Мікросоми сірої речовини мозку щурів отримували за методом Свіднер [4]. Мікросоми зовнішніх медул нирок щурів і виділення Na^+ -, K^+ -АТФази з усіх видів тканин проводили за методом Йоргенсена [5].

Електрофоретичне розділення білків проводили за методом Вебера — Осборн [6] у градієнтному (4–15 %) SDS-PAAG (Sodium Dodecyl Sulfat-Polyacrylamide Gel), використовуючи 0,1 М Na -фосфатний буфер (рН 7,2), який містить 0,1 % SDS, при 15 °С. Гель забарвлений Ку-масі G-250.

Активність Na^+ -, K^+ -АТФази визначали в інкубаційному середовищі (рН 7,4) такого складу: імідазолу — 30 мМ, NaCl — 130 мМ, KCl — 20 мМ, MgCl_2 , Na_2ATP — 3 мМ. Na^+ -, K^+ -АТФазну активність (уабайнчутливу) розраховували за різницею між активностями загальної та Mg^{2+} -АТФази. Активність Mg^{2+} -АТФази визначали у середовищі 1 мМ уабайну. Мірою активності був приріст концентрації неорганічного фосфату

[7]. Визначення білка проводили за методом Лоурі [8]. Активність АТФази виражали у мікромолях фосфату неорганічного на міліграм білка за 1 год ($\text{мкмоль}\Phi_{\text{H}}/\text{мг год}$).

Результати оцінювали за загальноприйнятим t-критерієм Стьюдента [9].

Результати дослідження та їх обговорення

Ідентифікацію та чистоту отриманих препаратів Na^+ -, K^+ -АТФази визначали методом електрофорезу. Згідно з отриманими результатами (рисунок), нами дійсно виділені й очищені препарати цього ферменту, точніше відповідних комплексів з узятих у дослід тканин щурів.

Результати виділення ферменту з органів тварин були

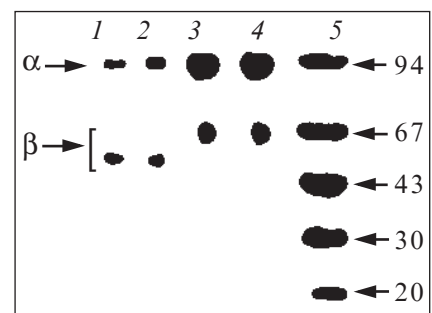


Рисунок. Електрофореграма препаратів Na^+ -, K^+ -АТФази сірої речовини мозку (1, 2) та зовнішніх медул нирок (3, 4) щурів; (5) — стандартна білкова суміш, (1, 3) — препарати контрольної групи, (2, 4) — препарати дослідної групи. Праворуч показано положення білків-маркерів, ліворуч — положення α - та β -субодиниць Na^+ -, K^+ -АТФази

такими. Як вказувалося вище, органи (мозок і нирки) з кожної з двох груп тварин (по 8) об'єднувалися. Їх наважки були при цьому однаковими для груп, і виділення ферменту проводили одночасно і в однакових умовах. Проте загальна кількість виділеного ферменту була дещо вищою у тварин, яким вводили полівітамінний комплекс (табл. 1).

При цьому для нирок приріст становив 31,6 %, а для мозку — 28,8 %, тобто майже в однаковій мірі. До того ж зазначимо, що з мозку його виділено більше майже у 4 рази, ніж із нирок. Це, на наш погляд, пояснюється тим, що мозок складається із збудливих тканин, де роль цього ферменту є особливою визначною.

Що стосується ступеня очистки, то його можна досить просто вирахувати із даних, наведених у табл. 2. Для цього потрібно розділити питому активність очищеного препарату на активність у гомогенаті. Отримані дані (див. табл. 2) свідчать про таке. По-перше, ступінь очистки з обох органів досить високий і мало відрізняється. По-друге, ін'єкції ВК на цей показник практично не вплинули, тобто не змінився ні фізіологічний, ні біохімічний стан тканин.

Аналіз даних, наведених у табл. 3, показує, що у нормі (контроль) питома активність Na^{+} -, K^{+} -АТФази у нирках набагато вища, ніж у мозку, причому майже однаковою мірою як для гомогенатів, так і очищених препаратів — у 3,4 та 3,8 разу відповідно. Після ін'єкцій ВК ця закономірність виражена менше: 2,15 та 2,17 разу. Отже, ВК більшою мірою активує АТФазу мозку, ніж нирок. Це простежується як у гомогенатах, де активація становить для мозку 2,0 рази, а для нирок — 1,29 рази, так і для очищених препаратів — 1,98 та 1,15 разу відповідно. При цьому вказана активація виразна і вірогідна.

Таблиця 1
Загальна кількість ферменту (мг білка), виділеного з органів двох груп тварин, n=8

Органи	Контроль	ВК
Мозок	22,20	28,60
Нирки	5,88	7,74

Таблиця 2
Ступінь очищення Na^{+} -, K^{+} -АТФази з органів двох груп тварин (співвідношення активностей гомогенат/препарат)

Органи	Контроль	ВК
Мозок	973	952
Нирки	1083	959

Таблиця 3
Активність Na^{+} -, K^{+} -АТФази в гомогенатах і очищених ферментних препаратах із мозку та нирок щурів через 2 год після введення комплексу вітамінів, мкмоль Φ_{H} /мг за 1 год, n=5

Органи	Гомогенати органів		Очищений препарат Na , K -АТФази	
	Контроль	ВК	Контроль	ВК
Мозок	0,063±0,005	0,127±0,008*	61,328±5,720	121,021±15,280*
Нирки	0,213±0,018	0,274±0,021*	230,750±18,310	263,323±24,350

Примітка. У табл. 3, 4: * — різниця з контролем вірогідна ($P < 0,05$).

Проте деякий інтерес викликає і величина всієї (повної) активності цього ферменту, виділеного з органів тварин, тобто з урахуванням даних табл. 1, де наведена кількість його у міліграмах білка. Перемноження питомої активності очищеного ферменту (див. табл. 3) на вміст ферментного білка (див. табл. 1) дає такі значення (табл. 4), з яких видно, що повна активність цього (виділеного) ферменту в органах контрольних тварин майже однакова. Ін'єкції ВК її підвищують ще більш суттєво і виразно, ніж питому активність (див. табл. 3). Із цього випливає, що після ін'єкції ВК зростає не тільки кількість самого ферменту в тканинах, але і його активність, тобто спостерігаються збільшення кількості ферменту (можливо, внаслідок індукції) й активація вже наявних його молекулярних комплексів. Визначення співвідношення ролі та механізмів цих процесів буде метою наших подальших досліджень.

Висновки

1. Виділена й очищена Na^{+} -, K^{+} -АТФаза із сірої речовини мозку та зовнішніх медул нирок

Таблиця 4
Повна активність виділених ферментних препаратів із мозку та нирок контрольних і дослідних тварин, мкмоль Φ_{H} /на весь білок за 1 год, n=5

Органи	Контроль	ВК
Мозок	1361,5± ±91,0*	3460,6± ±317,0*
Нирки	1356,6± ±122,0*	2038,1± ±196,0*

щурів. Ступінь очистки становить близько 1000 разів.

2. Активність ферменту суттєво зростає після введення ВК як в гомогенатах, так і очищених препаратах Na^{+} -, K^{+} -АТФази.

3. Ін'єкції ВК збільшували як питому (на міліграм білка), так і ще більшою мірою загальну (на всю фракцію) активність Na^{+} -, K^{+} -АТФази.

ЛІТЕРАТУРА

1. Болдырев А. А. Na/K -АТФаза как олигомерный ансамбль / А. А. Болдырев // Биохимия. — 2001. — Т. 66, № 8. — С. 1013-1025.

2. Лопина О. Д. Взаимодействие каталитической субъединицы Na/K -АТФази с клеточными белками и другими эндогенными регуляторами

/ О. Д. Лопина // Биохимия. — 2001. — Т. 66, № 10. — С. 1389-1400.

3. Карпов Л. М. Реалізація специфічної активності функціонально зв'язаних вітамінів групи В, їх похідних і комплексів за різних станів організму: дис. ... доктора біол. наук: 14.00.25 / Карпов Леонід Михайлович. — Одеса, 1994. — 505 с.

4. Sweadner K. J. Preparation of the $\alpha(+)$ isozyme of the Na/K-ATPase from mammalian axolemma / K. J. Sweadner // *Methods in Enzymology*. — 1988. — Vol. 156. — P. 65-71.

5. Jorgensen P. L. Purification of Na/K-ATPase: enzyme sources, preparative problems, and preparation from mammalian kidney / P. L. Jorgensen // *Methods in Enzymology*. — 1988. — Vol. 156. — P. 29-43.

6. Weber K. The reliability of molecular weight determinations by dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis / K. Weber, M. Osborn // *J. Biol. Chem.* — 1969. — Vol. 244. — P. 4406-4412.

7. Rathbun W. Estimation of enzymically produced orthophosphate in the

presence of cysteine and adenosine triphosphate / W. Rathbun, V. Betlach // *Anal. Biochem.* — 1969. — Vol. 28. — P. 436-447.

8. Protein measurement with the Folin phenol reagent / O. H. Lowry, N. J. Rosebrough, A. L. Farr [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 1951. — Vol. 193. — P. 265-275.

9. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц; пер. с англ. Ю. Данилова. — М.: Практика, 1999. — 459 с.

УДК 577.152.3:122.5

Л. М. Карпов, В. Ю. Анісімов

ВПЛИВ КОМПЛЕКСУ ВІТАМІНІВ ГРУПИ В НА АКТИВНІСТЬ Na^+ -, K^+ -АТФази У ТКАНИНАХ ЩУРІВ

Досліджували активність виділеної і очищеної Na^+ -, K^+ -АТФази сірої речовини кори мозку та зовнішніх медул нирок щурів після введення комплексу вітамінів групи В. Встановили, що це призводить до збільшення активності Na^+ -, K^+ -АТФази сірої речовини мозку та зовнішніх медул нирок щурів. При цьому зростає питома активність (на міліграм білка), і ще більшою мірою — загальна активність ферменту (на всю кількість).

Ключові слова: Na^+ -, K^+ -АТФаза, активність, комплекс вітамінів групи В.

UDC 577.152.3:122.5

L. M. Karpov, V. Yu. Anisimov

THE GROUP B VITAMINS COMPLEX INFLUENCE ON Na^+ -, K^+ -ATPase ACTIVITY IN THE RATS TISSUES

It was investigated the group B vitamins complex effect on activity of the extracted and cleared Na^+ -, K^+ -ATPase from the grey matter of rats brain and the outer medulla of rats kidney. It was identified that it leads to increase of Na^+ -, K^+ -ATPase activity from the grey matter of rats brain and outer medulla of rats kidney. The specific (on mg of protein) and to a greater extent common (on all amount) activity of enzyme increase.

Key words: Na^+ -, K^+ -ATPase, activity, the group B vitamins complex.

УДК 615.212:615.276:547.857.4

І. В. Кіреєв

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ АНАЛГЕТИЧНОЇ ТА АНТИЕКСУДАТИВНОЇ АКТИВНОСТІ ЗАМІЩЕНИХ 7-АЛКІЛ-8-ППЕРАЗИНО-3-МЕТИЛКСАНТИНІВ

Національний фармацевтичний університет, Харків

Біль при ревматичних захворюваннях має запальну природу, а механізм розвитку болю визначається подразненням нервових закінчень (ноцицепторів) медіаторами, які вивільнюються при ушкодженні тканин (запалення, травма, ішемія та ін.) або при патологічних порушеннях у нервовій системі. У живому організмі ендogenous медіатори мають здатність стимулювати ноцицептори аферентних волокон, а інші збільшують чутливість їх до подразника [2].

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) застосовують для зменшення больового

синдрому [3; 4]. Вони пригнічують синтез медіаторів болю і запалення, тому є основною фармакологічною групою, яку застосовують для лікування ревматоїдного артрити. Протизапальний і анальгетичний ефект НПЗП пов'язаний із пригніченням циклооксигенази (ЦОГ-1), що призводить до порушення синтезу простагландинів класу E та розвитку у слизовій оболонці шлунка патологічних процесів [5; 6]. Також НПЗП пригнічують активність циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) в осередку запалення — ключового ферменту синтезу простагландинів

прозапальної реакції [7]. Прийом НПЗП може призводити до розвитку побічних ефектів із боку шлунково-кишкового тракту та деяких інших органів [8].

Імовірність розвитку ерозивно-виразкового ураження при терапії НПЗП залежить від вихідного стану слизової оболонки шлунка, а також від інтенсивності та тривалості терапії. При наявному ерозивно-виразковому процесі у гастродуоденальній зоні продовження терапії НПЗП сприяє прогресуванню виразкового процесу, розвитку кровотечі та перфорації [9].

У зв'язку з побічними ефектами НПЗП, що обмежує їх застосування у певних категорій хворих, триває пошук нових фармакологічних речовин, які мають протизапальні властивості.

Дані комп'ютерного прогнозу показали наявність у 7-алкіл-8-піперазино-3-метилксантинів протизапальних й аналгетичних властивостей.

Метою роботи було вивчення залежності протизапальної й аналгетичної активності від структури 7-алкіл-8-піперазино-3-метилксантинів.

Матеріали та методи дослідження

Аналгетичну активність серед 7-алкіл-8-піперазино-3-метилксантинів (сполуки 1–16) визначали на моделі оцтових корчів у дослідках на білих щурах лінії Вістар обох статей масою 130–175 г. Корчі викликали внутрішньочеревним введенням 0,75%-го водного розчину оцтової кислоти у дозі 1 мл на 100 г маси тіла тварини. Підрахунок кількості корчів проводили через 20 хв після внутрішньочеревного введення оцтової кислоти впродовж 30 хв. Досліджувані речовини вводили внутрішньошлунково у вигляді 3–5%-ї тонкодисперсної водної суспензії, стабілізованої твіном-80, у дозі 0,05 ЛД₅₀, за допомогою спеціального металевого зонда за 30 хвилин до введення оцтової кислоти. Аналгетичну активність виражали у відсотках зниження кількості оцтових корчів у дослідних тварин порівняно з контрольними групами [10].

Антиексудативний ефект 7-алкіл-8-піперазино-3-метилксантинів (сполуки 1–16) вивчали на моделі гострого запального набряку, спричиненого субплантарним введенням 2%-го водного розчину формаліну. Досліди проведені на білих щурах лінії Вістар обох статей масою 145–180 г. Досліджувані речовини вводили у дозі 0,05 ЛД₅₀ внутрішньошлунково за 30 хв до введення флогогенного агента. Контрольним групам вводили дистильовану воду. Через

30 хв під апоневроз задньої лапки щура вводили 0,1 мл 2%-го водного розчину формаліну. Онкометром вимірювали об'єм лапки до початку досліду та у момент максимального розвитку набряку — через 4 год. Антиексудативну активність визначали за ступенем зменшення флогогенного набряку у дослідних щурів порівняно з контрольними і виражали у відсотках. Як препарат порівняння використовували диклофенак (ЕД₅₀ = 8 мг/кг). Ступінь пригнічення набряку розраховували за формулою:

$$\% \text{ пригнічення} = \frac{U_k - U_o}{U_k} \cdot 100,$$

де U_k і U_o — об'єм лапки у контролі та у досліді відповідно [10].

Отримані дані обробляли загальноприйнятими методами варіаційної статистики за t-критерієм Стьюдента з використанням програмного забезпечення "Windows-2000", електронних таблиць Excel і пакета математичної обробки Mathcad-5.0.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати отриманих експериментальних досліджень наводяться у таблиці. Встановлено, що у ряді похідних 7-алкіл-8-піперазино-3-метилксантинів (сполуки 1–16) найбільшу аналгетичну активність виявляє сполука 3 — 7-ізопропіл-8-піперазино-3-метилксантин, який у дозі 13,9 мг/кг зменшує розвиток формалінового набряку лапок щурів на 50,4 %.

Таблиця
Аналгетична і протизапальна активність амонієвих солей 7-алкіл-8-піперазино-3-метилксантинів

Аналгетична активність					Протизапальна активність через 4 год		
Спол. №	Доза, мг/кг	Кількість корчів	Щодо контролю, %	Активність, %	Приріст об'єму лапки, %	Щодо контролю, %	Активність, %
1	9,9	41,0±2,4*	76,5	23,5	0,45±0,05*	72,6	27,4
2	13,2	38,0±2,4*	70,9	29,1	0,46±0,08*	74,2	25,8
3	21,0	26,6±2,1*	49,6	50,4	0,32±0,05*	51,6	48,4
Контроль	—	53,6±2,1	100	—	0,62±0,04	100	—
4	12,0	44,2±5,2	85,2	14,8	0,52±0,04*	75,9	10,3
5	11,8	41,6±6,1	80,2	19,8	0,42±0,06*	72,4	27,6
6	10,4	39,8±5,9*	76,7	23,3	0,45±0,03*	77,6	22,4
7	8,0	45,9±4,6	88,4	11,6	0,56±0,07	96,5	3,5
8	5,2	46,8±4,9	90,2	9,8	0,59±0,08	101,7	—
9	14,3	43,9±5,2	84,6	15,4	0,66±0,05	113,8	—
10	12,6	45,0±6,1	86,7	13,3	0,65±0,11	112,1	—
Контроль	—	51,9±4,3	100	—	0,58±0,05	100	—
11	12,7	45,2±5,1	89,7	10,3	0,51±0,07	94,4	5,6
12	15,6	43,1±3,2	85,5	14,5	0,49±0,08	90,7	9,3
13	15,9	44,6±3,9	88,5	11,5	0,45±0,09	83,3	16,7
14	21,9	42,8±4,7	84,9	15,1	0,40±0,02*	74,1	25,9
15	37,3	41,4±3,1	82,1	17,9	0,41±0,12*	75,9	24,1
16	38,0	39,5±3,0*	78,4	21,6	0,44±0,16*	81,5	18,5
Диклофенак	8,0	27,2±4,9*	54,0	46,0	0,30±0,02*	55,5	44,5
Контроль	—	50,4±4,7	100	—	0,54±0,05	100	—

Примітка. * — вірогідність результатів при $P < 0,05$ порівняно з групою контролю.

Заміна у 7-му положенні молекули 8-піперазино-3-метилксантину ізопропільного радикала (сполука 3) на етильний (сполука 2), β -оксіетильний (сполука 1), β -гідрокси- γ -*n*-нітрофеноксипропільний β -диметилетильний (сполука 5), β -гідрокси- γ -феноксипропільний (сполука 15) призводила до зменшення аналгетичного ефекту.

Експериментальне дослідження протизапальної активності похідних 7-алкіл-8-піперазино-3-метилксантинів (сполука 1–16) показало, що сполуки 3, 5, 6, 13–16 зменшували розвиток експериментального набряку лапок щурів на 16,7–48,4%. Найбільшу протизапальну активність виявляла сполука 3 — 7-ізопропіл-8-піперазино-3-метилксантин, яка зменшувала розвиток флогогенного набряку на 48,4%. Заміна ізопропільного радикала (сполука 3) на диметилетильний радикал (сполука 5), β -гідрокси-*n*-нітрофенілетильний (сполука 14), β -гідрокси- γ -феноксипропільний (сполука 15), метилпропільний (сполука 6), β -гідрокси- γ -*n*-нітрофеноксипропільний (сполука 16), β -гідроксифенілетильний (сполука 13) замісники призводила до зменшення антиексудативної активності даних речовин. Введення у 7-ме положення молекули гептильного (сполука 8), бензильного (сполука 9), фенілетильного (сполука 10) радика-

лів призводила до втрати протизапальних властивостей.

Висновки

1. Найбільший аналгетичний і протизапальний ефект (50,4 і 48,4% відповідно) виявила сполука 3 — 7-ізопропіл-8-піперазино-3-метилксантин, яка знижувала чутливість вісцеральних ноцицепторів на подразнювальну дію оцтової кислоти та зменшувала розвиток флогогенного набряку лапок у щурів.

2. Сполука 3 — 7-ізопропіл-8-піперазино-3-метилксантин відібрана для подальшого вивчення механізмів специфічних дій та безпечності.

3. Заміщені 7-алкіл-8-піперазино-3-метилксантини є перспективною групою синтетичних речовин для подальшого проведення синтезу і фармакологічного скринінгу з метою створення на їх базі нестероїдних протизапальних засобів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Чичасова Н. В. Лечение хронического болевого синдрома в ревматологии / Н. В. Чичасова // Лечащий врач. — 2003. — № 1. — С. 16-19.

2. Celecoxib has a positive effect on the overall metabolism of hyaluronan and proteoglycans in human osteoarthritic cartilage / Н. Е. Hajjal, А. Marcelis, J. P. Devogelaer, D. H. Manicourt // J. Rheum. — 2003. — Vol. 30. — P. 2444-2451.

3. Longterm exposure to medium-dose glucocorticoid therapy associates with hypertension in patients with rheu-

matoid arthritis / V. Panoulas, K. Douglas, A. Stavropoulos-Kalinoglou [et al.] // Rheumatology. — 2008. — Vol. 47, N 1. — P. 72-75.

4. Насонов Е. Л. Сегодня в изучении патогенеза ревматических болезней на первый план выходят исследования механизмов хронического воспаления / Е. Л. Насонов // Фарматека. — 2005. — № 7 — С. 10-14.

5. Насонов Е. Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов: терапевтические перспективы / Е. Л. Насонов // Российский медицинский журнал. — 2002. — Т. 10, № 4. — С. 206-212.

6. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction / G. Gislason, S. Jacobsen, J. Rasmussen [et al.] // Circulation. — 2006. — Vol. 113, N 25. — P. 2906-2913.

7. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclooxygenase-2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study / D. J. Graham, D. Campen, R. Hui [et al.] // Lancet. — 2005. — Vol. 365. — P. 475-481.

8. Rheumatoid arthritis is an independent risk factor for multi-vessel coronary artery disease: a case control study / K. J. Warrington, P. D. Kent, R. L. Frye [et al.] // Arthritis Res Ther. — 2005. — Vol. 7, N 5. — P. 984-991.

9. Сороцкая В. Н. Желудочно-кишечные осложнения как одна из причин смерти больных ревматическими заболеваниями / В. Н. Сороцкая, А. Е. Каратеев // Научно-практическая ревматология. — 2005. — № 4. — С. 34-37.

10. Доклінічні дослідження лікарських засобів / за ред. О. В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — С. 433-443.

УДК 615.212:615.276:547.857.4

І. В. Кіреєв

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ АНАЛГЕТИЧНОЇ ТА АНТИЕКСУДАТИВНОЇ АКТИВНОСТІ ЗАМІЩЕНИХ 7-АЛКІЛ-8-ПІПЕРАЗИНО-3-МЕТИЛКСАНТИНІВ

Вперше досліджено вплив 7-алкіл-8-піперазино-3-метилксантинів на чутливість вісцеральних ноцицепторів і перебіг флогогенного запального процесу. Виявлено, що сполука 3 знижує больову реакцію на стимуляцію вісцеральних ноцицепторів оцтовою кислотою у середньому на 50,4%, а також зменшує розвиток флогогенного набряку лапки у щурів на 48,4%. Отже, 7-алкіл-8-піперазино-3-метилксантини є перспективною групою органічних речовин, тому подальший синтез і дослідження фармакологічної активності з метою створення нових нестероїдних протизапальних препаратів є доцільними.

Ключові слова: 7-алкіл-8-піперазино-3-метилксантини, аналгетична активність, антиексудативна активність.

UDC 615.212:615.276:547.857.4

І. В. Кіреєв

EXPERIMENTAL STUDY OF ANALGETIC AND ANTIEXUDATIONS ACTIVITY OF REPLACED 7-ALKYL-8-PIPERAZINO-3-METHYLXANTHINES

The effect of 7-alkyl-8-piperazino-3-methylxanthines, the visceral sensitivity nociceptors and the flogogenic inflammatory process course were examined for the first time. It was discovered that compound 3 reduces painful response to visceral stimulation of acetic acid nociceptors by an average 50.4%, and reduces development of flogogenic edema in rats' feet by 48.4%. Thus, 7-alkyl-8-piperazino-3-methylxanthine is a promising group of organic substances and the subsequent synthesis and study of pharmacological activity in order to create a new non steroid anti-inflammatory drugs is appropriate.

Key words: 7-alkyl-8-piperazino-3-methylxanthine, analgesic activity, antiexudative activity.

ВЛИЯНИЕ СОЧЕТАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ БАКТЕРИАЛЬНОГО ЛИПОПОЛИСАХАРИДА И ДИАЗЕПАМА НА ЭПИЛЕПТИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ

Одесский государственный медицинский университет

Ранее было установлено, что бактериальный липополисахарид (ЛПС) обеспечивает в раннем периоде своего действия (4 ч с момента применения в дозе 0,1 мг/кг, внутривенно (в/вр)) сокращение латентного периода генерализованных судорог, индуцированных введением натриевой соли бензилпенициллина (3,0 млн МЕ/кг, в/вр) на 32,8 %, а также увеличение их тяжести на 29,3 % у крыс линии Вистар [1; 2]. В то же время, в отдаленном периоде — через 18 ч с момента применения ЛПС, латентный период пенициллин-индуцированных судорог увеличивался на 58,6 %, а их тяжесть уменьшалась вдвое. При этом на электроэнцефалограмме отмечалась редукция синхронизированной активности дельта- и альфа-диапазона, сочетающаяся с увеличением мощности активности тета-диапазона, наиболее выраженном в образованиях гиппокампа, а также возрастанием мощности бета- и гамма-ритмов.

Таким образом, ЛПС в отдаленном периоде действия оказывает эффект подавления эпилептогенного возбуждения. По-видимому, в основе данного эффекта может находиться восстановление ГАМК-ергического тормозного контроля, нарушаемого под влиянием натриевой соли бензилпенициллина [5]. Ранее было установлено, что препараты, увеличивающие тонус ГАМК-ергических механизмов мозга, потенцируют противосудорожные эффекты бензодиазепинов [3].

Поэтому задачей настоящего исследования явилось определение особенностей динамики активности эпилептических очагов, создаваемых у крыс во фронтальных отделах коры головного мозга, в условиях раздельного и сочетанного применения ЛПС и диазепама. Дополнительной задачей исследования стало изучение данных эффектов у крыс с коразоловым киндлингом в отсроченном периоде его развития, что позволяет воспроизводить фармакологическую устойчивость экспериментального судорожного синдрома [3].

Материалы и методы исследования

Наблюдения проведены в условиях острожного эксперимента на крысах-самцах линии Вистар массой тела 180–250 г.

Киндлинг у крыс вызывали с помощью ежедневных введений коразола в подпороговой (25,0–30,0 мг/кг, в/вр) дозе. Всего проводилось 21 введение эпилептогена, после чего в наблюдении использовали только тех животных, у которых на протяжении последних трех инъекций отмечалось формирование генерализованных клонико-тонических судорожных приступов. При этом данных животных исследовали по истечении трехнедельного периода отсутствия применения коразола, что позволяет моделировать фармакологически устойчивый эпилептический синдром [3].

Крысам под кетаминовым наркозом (100,0 мг/кг, в/вр) и в условиях фиксации в стерео-

таксическом аппарате СЭЖ-5 экспонировали фронтальные отделы коры головного мозга обоих полушарий, где располагали активный электрод. Индифферентный электрод фиксировали в носовых костях черепа. Через 30 мин животным вводили d-тубокурарин («Орион», Финляндия, 0,15 мг/кг, внутривенно (в/в)) и переводили на искусственное дыхание. Места рассечения тканей головы и точки сдавления инфильтрировали раствором новокаина (0,25 %).

Электрическую активность структур мозга регистрировали через 1,5 ч с момента оперативного вмешательства с помощью компьютерной системы «DX-5000» («Научно-производственное объединение DX-системы», Харьков, Украина). При этом частота опроса каналов составила 256 имп/с, данные визуализировались на экране, их записывали на жесткий диск для последующей off-line обработки, которую проводили с помощью программы «Matlab 7.0». Частотный диапазон сигналов составил 0,5–40 Гц.

Очаги эпилептической активности (ЭПА) создавали путем аппликации на поверхность коры мозга кусочков фильтровальной бумаги, смоченной в свежеприготовленном растворе натриевой соли бензилпенициллина (30 000 МЕ/мл) [3].

Бактериальный ЛПС «Пирогенал» (НИИ им. Н. Ф. Гамалеи РАМН, РФ) вводили в дозе 0,1 мг/кг, в/вр [1; 2; 4]. Диазепам («Гедеон Рихтер», Венгрия) применяли в дозах 0,1

и 0,5 мг/кг, в/бр. Животным контрольной группы в аналогичных условиях применяли 0,9%-й физиологический раствор NaCl.

Выраженность очаговой ЭПА оценивали по частотно-амплитудным характеристикам, показателю мощности эпилептогенного возбуждения, а также общей продолжительности существования очагов [3].

Статистическую обработку результатов исследований (латентный период и мощность биоэлектрической активности) проводили с применением метода one-way ANOVA и критерия Newman — Keuls. Тяжесть судорог оценивали с помощью критерия Kruscal — Wallis.

Результаты исследования и их обсуждение

Создание очагов ЭПА на фоне предварительного применения ЛПС показало, что через 30 мин с момента достижения максимальной мощности очагов частота генерирования разрядов в них была на 17,6 % меньше, чем в группе контроля (отдаленный период kindling в отсутствие применения ЛПС; $P < 0,05$; рис. 1, а). При

этом данный показатель составлял в экспериментальной группе ($18,7 \pm 2,4$) разряда в минуту. В течение последующих 30 мин непрерывного наблюдения частота генерирования разрядов в очагах у крыс с применением ЛПС была достоверно меньше, чем в группе контроля, в то время как в группе животных, которым тестирование эффектов осуществляли через 24 ч с момента применения ЛПС, различия с группой контроля отсутствовали в течение всего периода наблюдения (см. рис. 1, а). В группе животных, которым наблюдение проводили через 12–14 ч с момента введения ЛПС, также регистрировалась тенденция к снижению амплитуды эпилептических разрядов, которая на 50-й минуте с момента достижения разрядами в очаге максимальной амплитуды и частоты была меньше, нежели в группе контроля, на 17,9 % ($P < 0,05$). Различия между группами сохранялись до конца наблюдения (рис. 1, б). При этом у животных с тестированием эффектов через 24 ч с момента применения ЛПС различия с контролем отсутствовали (см. рис. 1, б).

В задачу следующей части исследований вошло изучение характеристик динамики мощности пенициллин-индуцированных очагов в условиях применения диазепама в различных дозах (0,1 и 0,5 мг/кг) у крыс в отдаленном периоде коразол-индуцированного kindling. При этом препарат вводили в период достижения максимальных по амплитуде и частоте разрядов в очагах (5–10 мин с момента их возникновения в зоне нанесения эпилептогена).

Введение диазепама в дозе 0,1 мг/кг, в/бр не вызывало изменений исследуемых показателей в сравнении с таковыми в группе контроля (рис. 2). В то же время, под влиянием диазепама в дозе 0,5 мг/кг, в/бр на 30-й минуте с момента применения препарата отмечалось достоверное снижение частоты генерирования спайковых разрядов в очагах — на 28,9 % в сравнении с соответствующим показателем в группе контроля ($P < 0,05$; см. рис. 2, а). Дальнейшее непрерывное наблюдение в течение 30 мин выявило сохранение достоверных различий между группами, которое на

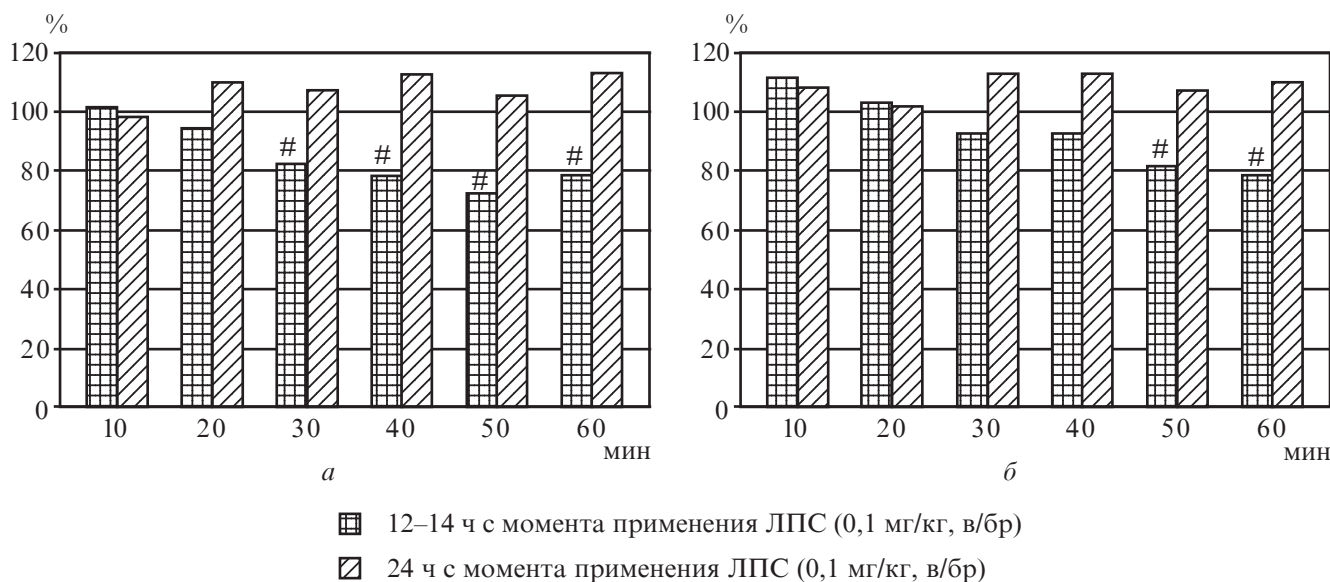


Рис. 1. Динамика частоты (а) и амплитуды (б) пенициллин-индуцированных очагов эпилептической активности в коре головного мозга интактных крыс в условиях воздействия липополисахарида: по оси абсцисс — время с момента появления устойчивой ЭПА (минуты); по оси ординат — исследуемые показатели (в процентах) по отношению к таковым в группе контроля, принятым за 100 %. На рис. 1–4: # — $P < 0,05$ в сравнении с показателем в группе контроля

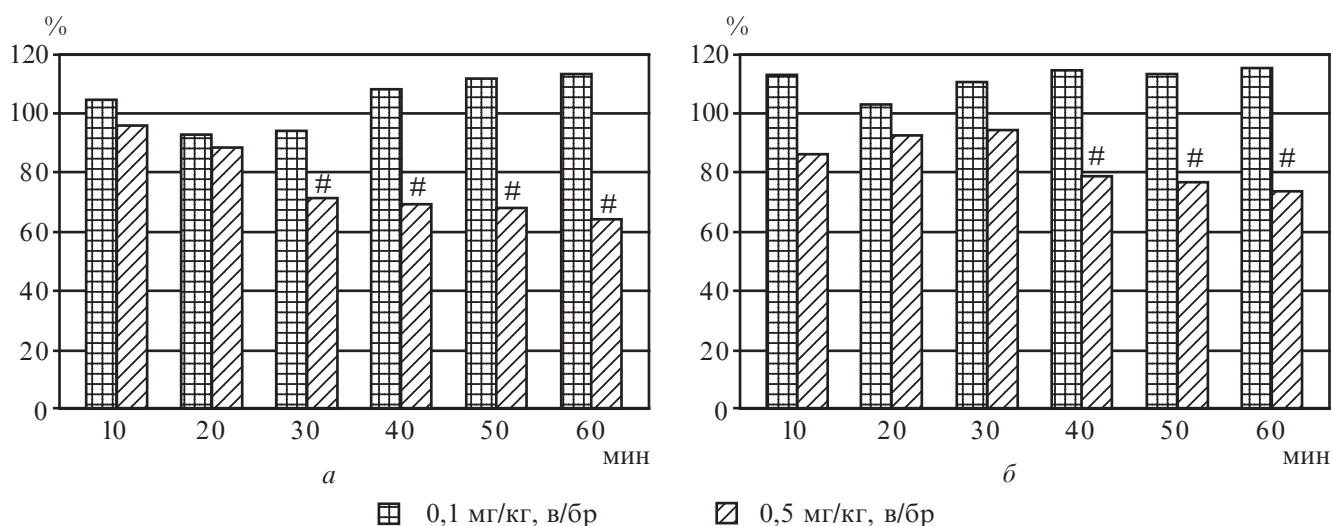


Рис. 2. Динамика частоты (а) и амплитуды (б) пенициллин-индуцированных очагов эпилептической активности в коре головного мозга крыс в отдаленном периоде коразолового киндинга в условиях воздействия диазепама: по оси абсцисс — время с момента введения диазепама (минуты); по оси ординат — исследуемые показатели (в процентах) по отношению к таковым в группе контроля, принятым за 100 %

60-й минуте составило 34,9 % ($P < 0,05$; см. рис. 2, а).

Также в указанной дозе диазепам обеспечивал снижение амплитуды разрядов в сравнении с таковой в группе контроля на 20,0 %, что отмечалось на 40-й минуте с момента применения препарата ($P < 0,05$; см. рис. 2, б). Достоверные различия между группами сохранялись до конца наблюдения и на 60-й минуте они составляли 24,3 % ($P < 0,05$; см. рис. 2, б).

Задачей следующей серии экспериментальных исследований явилось изучение эффектов диазепама на фоне предварительного применения ЛПС (0,1 мг/кг, в/бр за 12–14 и 24 ч до наблюдения) на показатели амплитуды и частоты эпилептических разрядов, индуцируемых в коре головного мозга животных в отдаленном периоде киндинга аппликацией раствора натриевой соли бензилпенициллина (16 000 МЕ/мл). Причем для исследования была избрана доза диазепама 0,1 мг/кг, которая при самостоятельном применении не была эффективна в отношении исследуемых параметров очаговой ЭПА.

Проведенные исследования показали, что под влиянием диазепама, введенного группе

крыс, которым ЛПС применяли за 24 ч до наблюдения, уже на 20-й минуте с момента введения препарата регистрировалось достоверное снижение частоты генерирования разрядов в очагах — на 45,3 % в сравнении с группой контроля ($P < 0,05$; рис. 3, а). В этой группе крыс на 40-й минуте с момента применения диазепама (0,1 мг/кг, в/бр) также регистрировалось снижение частоты генерирования спайковых разрядов в очагах — на 27,5 % в сравнении с группой контроля ($P < 0,05$; рис. 3, а). Указанные достоверные различия между группами сохранялись до конца наблюдения.

Под влиянием диазепама в обеих экспериментальных группах на 30-й минуте с момента его введения регистрировалось снижение амплитуды спайковых потенциалов очагов в сравнении с соответствующим показателем в группе контроля — соответственно на 22,1 и на 26,4 % ($P < 0,05$; см. рис. 3, б). Достоверные различия в сравнении с группой контроля сохранялись до конца наблюдения (см. рис. 3, б).

Исследование продолжительности существования пенициллин-индуцированных очагов ЭПА у крыс в условиях раздель-

ного и сочетанного применения ЛПС и диазепама показало, что в группе контроля этот показатель составлял от 59 до 86 мин (в среднем $(72,9 \pm 3,3)$ мин). В группе животных, которым ЛПС применяли за 12–14 ч до наблюдения длительность существования очагов была меньше, чем в контроле, на 21,8 % ($P < 0,05$; рис. 4). В то же время, в группе крыс, котрым ЛПС применяли за 24 ч до наблюдения, данный показатель превышал таковой в группе контроля на 5,1 % ($P > 0,05$). Применение диазепама не изменяло длительность существования пенициллин-вызванных очагов, которая была меньше соответствующего показателя в группе контроля на 6,6 и 11,5 % соответственно при введении диазепама в дозах 0,1 и 0,5 мг/кг, в/бр ($P > 0,05$; см. рис. 4). У крыс, которым применяли диазепам на фоне введения ЛПС, исследуемый показатель был достоверно меньшим, чем в контроле, — на 34,2 и 38,2 % соответственно при применении ЛПС за 12–14 и за 24 ч до наблюдения ($P < 0,05$; см. рис. 4).

Таким образом, представленные результаты показали, что создание с помощью аппликации на фронтальные отделы ко-

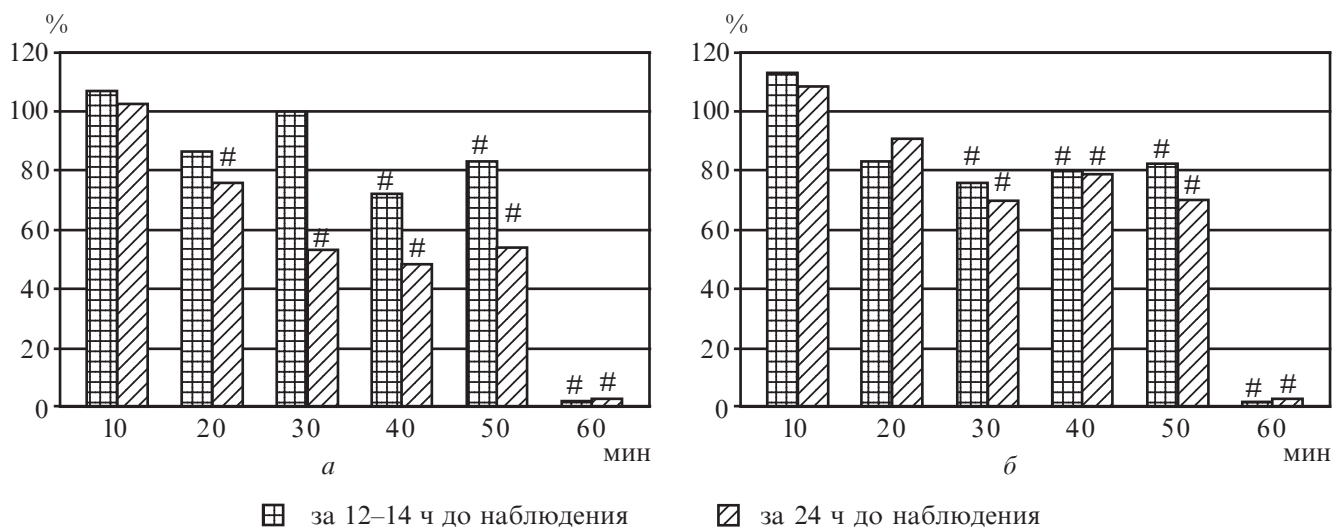


Рис. 3. Динамика частоты (а) и амплитуды (б) пенициллин-индуцированных очагов эпилептической активности в коре головного мозга крыс в отдаленном периоде коразолового киндлинга в условиях воздействия диазепама на фоне предварительного применения липополисахарида: по оси абсцисс — время с момента введения диазепама (минуты) в дозах 0,1 мг/кг, в/бр на фоне применения ЛПС; по оси ординат — исследуемые показатели (в процентах) по отношению к таковым в группе контроля, принятым за 100 %

ры головного мозга очагов ЭпА, осуществляемое на фоне предварительного применения ЛПС (за 12–14 ч до тестирования), сопровождается достоверным снижением динамики амплитудно-частотных характеристик спайковых потенциалов. Аналогичная динамика в условиях применения ЛПС за 24 ч до наблюдения не сопровождалась подавлением активности пенициллин-индуцированных очагов.

Применение диазепама в дозе 0,5 мг/кг, в/бр вызывало достоверное снижение амплитудно-частотных характеристик очагов, созданных аппликацией раствора пенициллина в коре головного мозга крыс в отдаленном периоде коразолового киндлинга, в то время как доза препарата 0,1 мг/кг, в/бр не оказывала подобного эффекта.

При сочетанном применении диазепама и ЛПС в дозах и в период, когда не отмечалось противоэпилептического действия при самостоятельном применении каждого из препаратов, наблюдался эффект сокращения времени генерирования спайковых потенциалов пенициллин-индуцированными очагами в коре головного мозга киндлинговых крыс. Этот эф-



Рис. 4. Длительность существования очагов эпилептической активности, созданных аппликацией раствора пенициллина в коре головного мозга крыс в отдаленном периоде киндлинга в условиях отдельного и сочетанного применения липополисахарида и диазепама: по оси абсцисс: I — эффекты ЛПС, примененного за 12–14 ч и за 24 ч до тестирования; II — влияние диазепама в дозах 0,1 и 0,5 мг/кг, в/бр соответственно; III — применение диазепама в дозе 0,1 мг/кг, в/бр на фоне применения ЛПС; по оси ординат — длительность существования очагов в процентах по отношению к таковой в группе контроля, принятой за 100 %

фект свидетельствует о взаимном потенцировании противоэпилептического действия указанных факторов.

Можно полагать, что полученный результат усиления противосудорожных эффектов диазепама в отдаленном периоде действия ЛПС свидетельствует о важной роли активации бензодиазепиновых рецепторов в

контроле патологической возбудимости мозга крыс в отдаленном периоде киндлинга. Причем, по всей вероятности, речь может идти о том, что в условиях данной модели эпилепсии, отличающейся высокой резистентностью к действию противосудорожных препаратов [1; 3], наблюдаются существенные нарушения со стороны ГАМК-

бензодиазепиновой системы, представляющей собой один из возможных механизмов патогенеза киндлинг-индуцированной эпилептической активности.

Выводы

1. Бактериальный липополисахарид (0,1 мг/кг, в/бр) вызывает подавление пенициллин-индуцированной очаговой эпилептической активности у крыс с моделированным фармакологически резистентным эпилептическим судорожным синдромом. Данный эффект наблюдается через 12–14 ч с момента применения ЛПС.

2. В дозе, которая самостоятельно не оказывает эффекта снижения амплитуды и частоты

эпилептических разрядов пенициллин-индуцированных очагов, диазепам на фоне предварительного применения ЛПС вызывает противоэпилептический эффект, проявляющийся как в период 12–14 ч, когда противосудорожный эффект ЛПС выражен и при самостоятельном применении препарата, и через 24 ч, когда данный эффект не определяется.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Годлевский Л. С.* Влияние бактериального липополисахарида на пенициллин-индуцированную судорожную активность у крыс / Л. С. Годлевский, Е. В. Коболев, И. В. Смирнов // *Нейрофизиология*. — 2008. — Т. 40, № 3. — С. 236-241.

2. *Смирнов И. В.* Вплив бактеріального ліпополісахариду на генералізовані клоніко-тонічні та клонічні судоми у щурів / І. В. Смирнов // *Досягнення біології та медицини*. — 2008. — Т. 11, № 1. — С. 26-31.

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

4. *The neuronal excitability time-dependently changes after lipopolysaccharide administration in mice: possible role of cyclooxygenase-2 induction* / E. S. Akarsu, S. Ozdayi, E. Algan, F. Ulupinar / *Epilepsy Res.* — 2006. — Vol. 71, N 2/3. — P. 181-187.

5. *Woodbury D. M.* Convulsant drug: Mechanisms of action / D. M. Woodbury // *Antiepileptic drugs: Mechanism of action*. — N. Y. : Raven Press, 1980. — P. 249-303.

УДК 612.826+612.8.-009

Е. В. Коболев, О. Г. Овчинникова

ВЛИЯНИЕ СОЧЕТАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ БАКТЕРИАЛЬНОГО ЛИПОПОЛИСАХАРИДА И ДИАЗЕПАМА НА ЭПИЛЕПТИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ

В опытах на крысах-самцах линии Вистар, у которых с помощью повторного применения коразола (25,0–30,0 мг/кг, в/бр) формировали киндлинг-синдром и через три недели с момента его возникновения в условиях острого наблюдения на модели пенициллин-индуцированных очагов в коре головного мозга исследовали эффекты применения ЛПС (0,1 мг/кг, в/бр) и диазепам (0,1 и 0,5 мг/кг, в/бр). Установлено развитие потенцированного противосудорожного эффекта диазепам в отдаленном периоде действия ЛПС (12–14 ч с момента применения).

Ключевые слова: бактериальный липополисахарид, экспериментальный судорожный синдром, пенициллин, коразоловый киндлинг, диазепам.

UDC 612.826+612.8.-009

Ye. V. Kobolyev, O. G. Ovchinnikova

THE INFLUENCE OF COMBINED USAGE OF BACTERIAL LYPOPOLYSACCHARIDE AND DIAZEPAM UPON EPILEPTIC ACTIVITY

Under conditions of acute observation in rats kindled with corazol repeated administration (25–30 mg/kg, i. p.) in three-week period free from epileptogen administrations the influence of bacterial lipopolysaccharide LPS (0,1 mg/kg, i. p.) and diazepam (0,1 and 0,5 mg/kg, i. p.) administrations upon penicillin-induced foci in frontal cortex have been investigated. The development of potentiated antiseizure effect of diazepam revealed in postponed period of LPS action (12–14 h from the moment of administration) have been described.

Key words: bacterial lipopolysaccharide, experimental seizure syndrome, penicillin, corazol kindling, diazepam.

УДК 616.853-08:615.213:616-092.9

Н. В. Копйова

СПОНТАННА СУДОМНА АКТИВНІСТЬ ЗА УМОВ ПІЛОКАРПІН-ІНДУКОВАНОГО ЕПІЛЕПТИЧНОГО СТАТУСУ: ХАРАКТЕРИСТИКА МОДЕЛІ

Одеський державний медичний університет

Однією з найбільш суттєвих і клінічно релевантних особливостей епілепсії є розвиток спонтанних судом, що значно лімітує кількість експериментальних моделей, за умов яких мож-

на відтворити хронічну судомну активність. Для проведення експериментальних досліджень, присвячених вивченню патологічних механізмів хронічного епілептогенезу та до-

сконаленню методів патогенетичного лікування епілепсії, загальноприйнятими вважаються модель кіндлінгу та постстатусні моделі. З використанням зазначених моделей можна до-

слідити патофізіологічні механізми мимовільних судом, зміни збудливості нейронів підкіркових утворень і кори великих півкуль, а також особливостей взаємодії утворень мозку.

Епілептичний статус (ЕС) є однією з моделей хронічного епілептичного синдрому [3; 4]. Відомо, що ця модель також характеризується наявністю відстрочених мимовільно виникаючих судом [6; 14]. Показано, що після введення пілокарпіну (Пі) у тварин послідовно реєструються поведінкові й електрографічні зміни, які характеризують три основні періоди формування Пі-спричиненого судомного синдрому: гострий період ЕС, який може тривати до 24 год; латентний період із прогресивною нормалізацією електроенцефалограм (ЕЕГ) і поведінки, що триває у середньому від 4 до 40 діб; хронічний період зі спонтанними судомами, які повторюються до 3–5 разів на тиждень (вони нагадують комплексні парціальні судоми у пацієнтів) [11; 19; 20]. Останніми роками основну увагу дослідників привертала дослідження патофізіологічних механізмів ранньої (гострої) стадії Пі-спричиненої моделі ЕС у щурів [2; 7]. Значного інтересу набуває вивчення патофізіологічних механізмів формування відстрочених судом, для чого необхідно обрати адекватну модель даного патологічного стану.

З цією метою ми дослідили характер й особливості розвитку спонтанних судом у відстроченому періоді Пі-спричиненого ЕС, а також часові й електрофізіологічні особливості вказаної моделі хронічної епілепсії. Окремим завданням роботи було з'ясування впливу тривалості ЕС на розвиток спонтанної судомної активності (ССА).

Матеріали та методи дослідження

Досліди були проведені за умов хронічного експерименту на 50 щурах-самцях лінії Вістар

масою від 170 до 220 г. Щурів утримували у стаціонарних умовах із природною 12-годинною зміною світла та темряви, 60%-ю вологістю і температурою (22 ± 1) °С. Роботу з експериментальними тваринами проводили з дотриманням загальноприйнятих вимог до проведення лабораторних та інших дослідів з участю тварин. За 3 доби до початку дослідів тварин утримували у пластикових експериментальних боксах із метою якомога скорішої адаптації та починали привчати до рук дослідників [1].

Упродовж передопераційної підготовки щурів під кетаміновою анестезією (2,0 мг/кг, внутрішньочеревинно) імплантували монополярні електроди (ніхромовий дріт, діаметр кінчика 0,10–0,15 мм, з лаковою ізоляцією, окрім кінчиків) за координатами стереотаксичного атласу [15] білатерально в лобову кору [AP = 2,7; L = 2,2, H = 1,8] і вентральний гіпокамп [AP = -4,8; L = 4,5; H = 7,0]. Для запобігання розвитку інфекції тваринам щодня одноразово протягом 5 днів після операції вводили стрептоміцин (30 000 МО/кг внутрішньочеревинно). Після операції тварин брали до дослідів через 7–10 діб.

Пілокарпін готували у розчині NaCl (рН = 7,4) безпосередньо перед початком дослідів і вводили внутрішньочеревинно дозою 380 мг/кг. За 30 хв до цього тваринам із метою запобігання розвитку периферичних холіноміметичних ефектів Пі, пов'язаних із гіперактивацією холінергічної системи (bronхоспазм і посилене слизеутворення в бронхах), вводили М-скополамін (1,0 мг/кг, підшкірно). Інтактним щурам (контрольні тварини; n=50) вводили однакові об'єми М-скополаміну та 0,9%-го фізіологічного розчину. За станом і поведінкою тварин, а також за судомною активністю після введення Пі спостерігали візуально впродовж 40 діб з моменту виникнення мимовільних судом [13] й оцінювали за шка-

лою, описаною у дослідженнях Racine [16]. Для зниження летальності через 30–120 хв із моменту розвитку ЕС щурам вводили діазепам (10 мг/кг, внутрішньочеревинно).

Поведінку тварин реєстрували цілодобово за допомогою відеокамери "JVC" з подальшим аналізом й оцінкою поведінки кожного щура.

Реєструвати ЕЕГ у щурів починали у середньому через 10–12 діб після введення Пі. Термін реєстрації ЕЕГ був однаковим для всіх тварин — з 10.00 до 16.00. Для оцінки ЕЕГ використовували частоту дискретизації 256 імпл/с за допомогою АЦП (National Instruments, США): дані візуалізували на екрані комп'ютера і записували на носій інформації для подальшої off-line обробки. Частотний діапазон сигналів становив 0,5–40 Гц; 16-секундні епохи запису ЕЕГ піддавали аналізу Фур'є за допомогою програми "Labview-5,0" (США). При цьому на основі візуального аналізу вилучали ділянки ЕЕГ, які містили артефакти. Програма надавала також усереднені показники потужності впродовж усього запису ЕЕГ по кожному з активних каналів, що використовувалося для on-line оцінки часу початку, піку та згасання мимовільних судом.

Отримані дані обчислювали за допомогою додаткового статистичного пакета в оболонці програми "Labview-5,0", а також програми статистичного аналізу "Statgraph" із застосуванням параметричних критеріїв; $P < 0,05$ обирали як критерій вірогідності.

Результати дослідження та їх обговорення

Пілокарпін, який застосовували у дослідженнях для відтворення хронічної епілептичної активності (ЕпА), є потужним холіноміметичним засобом. Тому впродовж перших 2–5 хв (рис. 1) після його застосування у 46 щурів із 50 переважали вегетативні порушення, які про-



Рис. 1. Схема організації експериментального дослідження Пі-індукованого епілептичного статусу

являлися гіперсаливацією, підвищеним занепокоєнням, посиленням грумінгу, обнюхуванням, зростанням показників рухової активності, почастишанням дихання, посиленням дефекації. У 4 тварин вказані вище вегетативні реакції були виражені незначним чином із переважанням гіперсаливації, епізодів завмирання та посилення дефекації.

У всіх щурів дослідної групи у середньому через 17–25 хв після введення Пі розвивалися поведінкові судоми, які спочатку мали характер міоклонічних здригань і тремору м'язів морди, голови та передніх кінцівок. Упродовж наступних 15–20 хв ці судоми трансформувалися у клонічні скорочення м'язів тулуба, передніх і задніх кінцівок, після чого в усіх тварин розви-

нулися генералізовані клоніко-тонічні напади.

Після 1–6 генералізованих нападів у тварин розвинувся ЕС, який тривав у середньому 70–90 хв (див. рис. 1). В 1 (2 %) щура із 50 тривалість Пі-спричинених судом дорівнювала 13,7 хв. У 3 (6 %) тварин із 50 їхня тривалість становила у середньому $(23,6 \pm 3,2)$ хв (рис. 2). У 17 (34 %) щурів гостра стадія Пі-спричиненого ЕС тривала від 31 до 60 хв, у 29 (56 %) тварин — більше 61 хв. Загинули 8 (16 %) тварин.

У 37 (74 %) щурів спостерігалися повторні генералізовані судомні напади, що відповідало 5 балам за загальноприйнятою шкалою оцінки тяжкості судомних реакцій (до них увійшли також і загиблі тварини). У 11 (22 %) щурів відмічались

одноразові генералізовані судомні напади. Судомні прояви у 2 (4 %) тварин відповідали 3 балам (рис. 3).

У 39 щурів із 42, які вижили після гострої стадії ЕС, упродовж наступних 20–25 діб реєструвались інтенсивні дослідницькі реакції, посилення грумінгу, незначне зростання горизонтальної рухової активності (див. рис. 1). У 3 тварин відзначалася гіподинамія, вони були нерухомими і загальмованими. Судомні реакції відсутні.

Після закінчення зазначеного терміну у 35 (83,3 %) щурів із 42 виникли спонтанні судомні реакції, які спочатку мали вигляд незначних міофасціальних здригань і похитувань голови та потім упродовж 24 год у 26 із них трансформувалися в незначні за вираженістю, дрібно-амплітудні міоклонічні скорочення м'язів передніх кінцівок. У решти 9 щурів упродовж усього терміну спостереження реєструвались незначні за вираженістю міофасціальні здригання. У 7 (16,7 %) тварин ССА була відсутньою протягом усього терміну спостереження (40 діб).

Аналіз кореляції між тривалістю та інтенсивністю ЕС і частотою розвитку ССА показав, що якщо ЕС припиняли через 15 хв після його початку, то

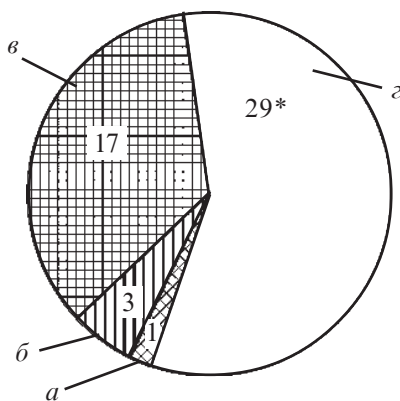


Рис. 2. Середня тривалість гострої стадії у щурів із Пі-спричиненим епілептичним статусом: а — до 15 хв; б — 16–30 хв; в — 31–60 хв; г — 61–120 хв. Цифри вказують на кількість щурів із зазначеною тривалістю судом; * — загибель тварин

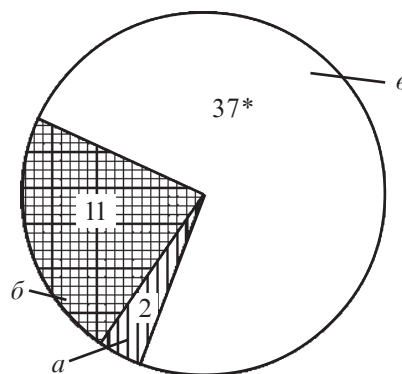


Рис. 3. Враженість гострих генералізованих судом у щурів із Пі-спричиненим епілептичним статусом: а — 3 бали; б — 4 бали; в — 5 балів. Цифри вказують на кількість щурів із зазначеною тяжкістю судом; * — загибель тварин

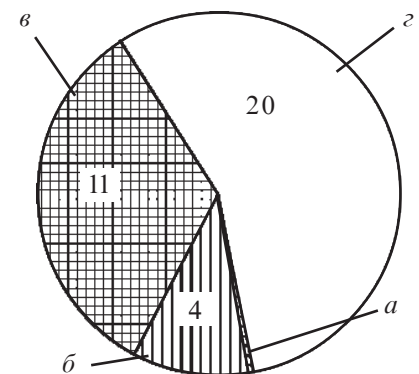


Рис. 4. Кількість тварин із ССА залежно від тривалості гострих генералізованих судом у щурів із Пі-спричиненим епілептичним статусом: а — до 15 хв; б — 16–30 хв; в — 31–60 хв; г — 61–120 хв. Цифри вказують на кількість щурів із ССА

ССА не реєструвалася. У групах тварин із тривалістю ЕС 30 хв, до 1 і 2 год відповідно відмічалася прогресивне збільшення кількості тварин зі ССА від 11,4 до 31,4 і 57,2% ($P < 0,05$; рис. 4).

Максимальну кількість епізодів ССА (12) ми спостерігали в одного щура впродовж усього терміну спостереження. Тривалість гострих генералізованих судом у нього дорівнювала 107 хв (таблиця). Мінімальна кількість епізодів мимовільних відстрочених судом також була відмічена у 1 щура: гострі генералізовані судоми тривали у цього щура протягом 21,5 хв. Простежується тенденція прямої залежності кількості епізодів ССА від тривалості стадії гострих судомних реакцій за умов моделі ЕС, яку було використано (див. таблицю).

Упродовж латентного періоду, який тривав після генералізованих Пі-спричинених судом (див. рис. 1), на ЕЕГ більшості щурів реєструвалася асинхронна активність, яка характеризувалася низькоамплітудними асинхронно виникаючими спайковими потенціалами з амплітудою, яка не перевищувала 180 мкВ у лобовій корі та 250–300 мкВ — у гіпокампі (рис. 5, а).

Упродовж терміну, який передував розвитку ССА (за 2 хв), на ЕЕГ відмічалася переважно синхронізована високоамплітудна активність із частотою потенціалів до 7–9/хв (рис. 5, б).

Протягом виникнення ССА в ЕЕГ щурів суттєво зросла амплітуда спайкових потенціалів, які генерувалися з частотою до 11–13/хв у гіпокампі (рис. 5, в). У неокортексі частота потенціалів дорівнювала 8–9/хв. Амплітуда потенціалів у лобовій корі та гіпокампі становила 1,2–1,6 мВ.

Тривалість ССА становила у середньому 50–70 с і характеризувалася появою в ЕЕГ високочастотної спайкової активності, яка мала бути зареєстрованою незалежно лише в одно-

Таблиця
Особливості розвитку спонтанних судом залежно від тривалості гострої стадії Пі-спричиненого епілептичного статусу

Тривалість гострої стадії Пі-спричиненого ЕС, хв, $M \pm m$	Кількість щурів зі спонтанними судомами	Кількість епізодів спонтанних судом
21,5	1	1
25,1 \pm 2,7	2	3
42,5 \pm 4,3	3	5
49,3 \pm 3,9	4	6
54,1 \pm 4,4	4	7
70,7 \pm 7,1	7	9
76,1 \pm 6,9	8	10
83,0 \pm 7,4	4	11
107	1	12
Усього	35	64

му гіпокампі або в обох водночас із розрядами в неокортексі (див. рис. 5, а, б; рис. 6, а, б). Після закінчення цього терміну в 23 щурів із 35 відмічалася трансформація ЕЕГ, що можна побачити на такому прикладі. У частини щурів високоамплітудна активність на ЕЕГ, пов'язана з розвитком ССА, протягом 1 хв трансформувалася у гострі спайкові потенціали з частотою 11–13/хв і амплітудою до 1,6–1,7 мВ (рис. 5, в), що відповідало дрібноамплітудним ско-

роченням м'язів морди, голови та передніх кінцівок (2 бали за загальноприйнятою шкалою оцінки судом). У решти 12 щурів ЕЕГ-картина була іншою. Наприклад, епілептиформна активність на ЕЕГ різко припинялася та змінювалася низькоамплітудною повільною активністю, ідентичною такій до початку ССА з переважанням повільно-хвильових комплексів, найбільша амплітуда яких (20–30 мкВ) відмічалася в неокортексі (рис. 6, в).

Таким чином, отримані результати свідчать про те, що у щурів після введення Пі розвивається комплекс поведінкових та електрографічних порушень, характерних для ЕС, який характеризується високою летальністю, стадійністю та розвитком ССА. Ці дані узгоджуються з результатами багатьох авторів [6–9; 11], які вивчали адекватність і відтворюваність Пі-індукованої моделі ЕС, механізми її формування, а також послідовність розвитку поведінкових й електрографічних змін. Слід зазначити відносно високі показники летальності за умов застосованої моделі, що відповідає даним інших авторів і підтверджує клінічну адекватність Пі-спричиненої моделі хронічної епілепсії

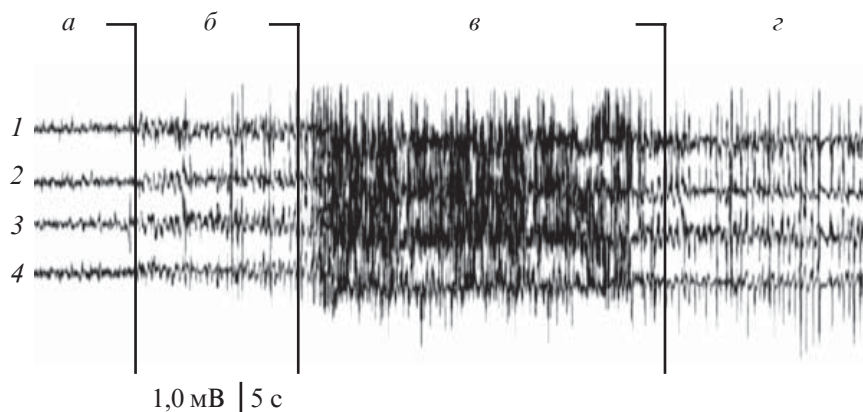


Рис. 5. Електроенцефалограма щурів в умовах Пі-спричиненого епілептичного статусу: фрагмент а — фонова активність через 22 доби після введення Пі; фрагмент б — через 9 хв після а; фрагмент в — через 11 хв після а; фрагмент г — через 12 хв після а; 1 — права лобова кора; 2 — ліва лобова кора; 3 — правий вентральний гіпокамп; 4 — лівий вентральний гіпокамп. Відмітка часу — 5 с, калібрування сигналу — 1,0 мВ

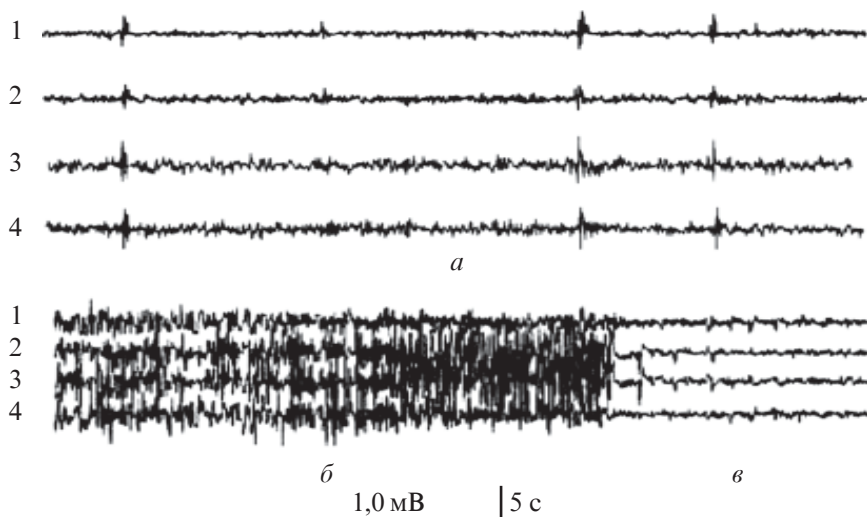


Рис. 6. Електроенцефалограма щурів за умов Пі-спричиненого епілептичного статусу: фрагмент *a* — фоновая активність через 26 діб після введення Пі; фрагмент *б* — через 6 хв після *a*; фрагмент *в* — через 8 хв після *a*; 1 — права лобова кора; 2 — ліва лобова кора; 3 — правий вентральний гіпокамп; 4 — лівий вентральний гіпокамп. Відмітка часу — 5 с, калібрування сигналу — 1,0 мВ

відповідному патологічному стану в людей.

У дослідженнях було підтверджено факт розвитку ССА у щурів через 20–25 діб після введення Пі. Наведені вище результати трохи різняться з даними авторів [18], на думку яких перші спонтанні судоми в щурів і мишей, які вижили після ЕС, звичайно з'являлися впродовж 5–10 діб після ЕС. Проте, скоріше за все, такі термінові розбіжності щодо виникнення мимовільних відстрочених судом можуть бути пов'язані з різним дозуванням Пі та різними видами експериментальних тварин.

При аналізі результатів, отриманих при ЕЕГ-реєстрації, очевидно, що у більшості щурів вентральний гіпокамп є першим утворенням мозку, в якому підсилюється активність при ініціації спонтанних відстрочених судом. Цікаво, що у досліді з використанням 2-діоксиглюкози протягом хронічної стадії Пі-спричиненого ЕС було показано значне зниження метаболізму практично усіма утвореннями головного мозку щурів, що свідчило про їхнє вилучення із переліку можливих кандидатів до утворень, відповідальних за

генерацію мимовільних судом [12]. При цьому незначний рівень метаболізму зберігався в ростральній ольфакторній ділянці кори великих півкуль, у базолатеральному та центромедіальному ядрах мигдалика, у каудальній частині неокортекса, у латеральному дорзальному, латеральному задньому та латеральному колінчатому ядрах таламуса. Важливо, що протягом заключного терміну Пі-спричиненого ЕС було виявлено лише одне утворення зі збереженим метаболізмом, вираженість якого корелювала з даними ЕЕГ, — Аммонів ріг гіпокампа.

Важливу роль гіпокампа в механізмах відстрочених судом при ЕС підтвердили молекулярні дослідження, присвячені вивченню ролі білка кластерину, який бере участь у загибелі клітин і нейронів гіпокампа. За умов ЕС, індукованого електричною стимуляцією, відбувалося значне зростання кількості м-РНК кластерину в астроцитах гіпокампа через 24 год. Рання індукція м-РНК кластерину відмічалася у гранулярних клітинах зубчатої звивини, які вижили після ЕС. У нейронах CA₁, що загинули після ЕС,

реєструвалася дуже незначна кількість м-РНК кластерину. На противагу кількості м-РНК, надмірну імунореактивність на кластерин було виявлено у пірамідних нейронах CA₁ і нейронах хілусу зубчатої звивини (причому обидві ці клітинні популяції загинули внаслідок ЕС), але не в гранулярних клітинах зубчатої звивини. Автори припустили, що кластерин за умов ЕС поглинається нейронами гіпокампа, які гинуть [17].

Численні дослідники вважають вентральний гіпокамп утворенням, яке відповідає за розвиток спонтанних судом за умов ЕС різного генезу (каїнатного, пікротоксинового, пілокарпінового, електричного тощо). Аналогічної думки додержуються автори [5; 8], які показали провідну роль гіпокампа в генерації хронічної ЕПА при кіндлінзі, що також узгоджується з наведеними вище результатами.

Більша вираженість ЕЕГ-активності утвореннями лобової кори щурів протягом ССА свідчить про необхідність подальшого дослідження механізмів їхнього залучення до опосередкування хронічного Пі-спричиненого судомного синдрому, а також про складність, неоднозначність трактування та системності комплексу змін у мозку щурів, які розвиваються у відстроченому періоді Пі-індукованого ЕС. Варту уваги особливість ЕЕГ упродовж стадії ССА, коли в окремих тварин потужність потенціалів, які генеруються, раптово знижувалася, а у більшості щурів ЕЕГ змінювалася та виявлялася спайковими потенціалами, можна пояснити результатами, отриманими А. Hadthforth, D. Treiman (1995), щодо градації терміну спонтанних судом на ранній період, період паузи з генеруванням спайкових потенціалів і пізній спонтанний період. З урахуванням цього, ймовірно, у більшості щурів ЕЕГ реєструвалася протягом періоду паузи або пізнього періоду під час ССА [12].

Загалом, зареєстрований нами характер ЕЕГ-змін при спонтанних судомач у щурів узгоджується з даними R. P. Brenner про чергування в ЕЕГ упродовж спонтанних судом епізодів зі спайковими потенціалами й епізодів із низькоамплітудною активністю [10].

Висновки

У щурів після введення Пі відмічаються стадійні поведінкові, біохімічні та ЕЕГ-зміни, внаслідок яких у середньому через 20–25 діб розвиваються відстрочені мимовільні судомач. Їхньому виникненню, зазвичай, передують гострі судомач, які мають більш виражену інтенсивність і різні поведінкові й електрографічні критерії. Простежується тенденція прямої залежності кількості епізодів ССА від тривалості стадії гострих судомних реакцій за умов моделі ЕС, яку було використано.

Пі-спричинені мимовільні судомач є моделлю резистентної хронічної епілепсії [16], вони менше досліджені порівняно з гострими судомними реакціями. Подальше дослідження патологічних механізмів хронічної стадії Пі-індукованого ЕС дозволить експериментально обґрунтувати методи фармакологічної корекції вказаного патологічного стану.

ЛІТЕРАТУРА

1. Буреш Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О. Бурешова, Д. Хьюстон. — М.: Высш. шк., 1991. — 400 с.
2. Протисудомні ефекти карбамазепіну, але не вальпроєвої кислоти в умовах відтворення пікротоксин- та пілокарпін-спричинених моделей хронічної епілептичної активності у щурів різного віку / Р. С. Вастьянов, Н. А. Черненко, О. А. Кашенко [та ін.] // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. — 2003. — № 1. — С. 29-38.
3. Зенков Л. Р. Клиническая эпилептология (с элементами нейрофизиологии) / Л. Р. Зенков. — М.: Медицинское информационное агентство, 2002. — 415 с.

4. Карлов В. А. Судорожный эпилептический статус / В. А. Карлов. — М., 2003. — 63 с.

5. Гиппокамп как детерминантная структура, генерирующая эпилептическую активность при коразоловом киндлинге / Г. Н. Крыжановский, Р. Ф. Макулькин, А. А. Шандра, Л. С. Годлевский // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1985. — Т. 99, № 5. — С. 527-532.

6. Status epilepticus — новые механизмы и пути торможения (литий-пилокарпиновая модель) / С. А. Чепурнов, Н. Е. Чепурнова, О. М. Редкозубова, С. А. Саакян // Успехи физиологических наук. — 2005. — Т. 36, № 1. — С. 68-84.

7. Шандра О. А. Модели й основні патофізіологічні механізми хронічної епілепсії / О. А. Шандра, О. А. Кашенко // Досягнення біології та медицини. — 2003. — № 1. — С. 80-88.

8. Шандра А. А. Киндлинг и эпилептическая активность / А. А. Шандра, Л. С. Годлевский, А. И. Брусенцов. — Одесса: Астропринт, 1999. — 272 с.

9. Alldredge B. K. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus / B. K. Alldredge, A. M. Gelb, S. M. Isaacs // N. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 345. — P. 631-637.

10. Brenner R. P. EEG in convulsive and nonconvulsive status epilepticus / R. P. Brenner // J. Clin. Neurophysiol. — 2004. — Vol. 21. — P. 319-331.

11. Cavalheiro E. A. Long-term effects of intrahippocampal kainic acid injection in rats: a method for inducing spontaneous recurrent seizures / E. A. Cavalheiro, D. A. Riche, G. Le Gal La Salle // Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. — 1982. — Vol. 53. — P. 581-589.

12. Handforth A. Functional mapping of the late stages of status epilepticus in the lithium-pilocarpine model in rat: a ¹⁴C-2-deoxyglucose study / A. Handforth, D. M. Treiman // Neuroscience. — 1995. — Vol. 64, N 4. — P. 1075-1089.

13. Leite J. P. Spontaneous recurrent seizures in rats: An experimental model of partial epilepsy / J. P. Leite, Z. A. Bortolotto, E. A. Cavalheiro // Neurosci. Behav. Rev. — 1990. — Vol. 14. — P. 511-517.

14. Leite J. P. New insights from the use of pilocarpine and kainate models / J. P. Leite, N. Garcia-Cairasco, E. A. Cavalheiro // Epilepsy Res. — 2002. — Vol. 50. — P. 93-103.

15. Photographic Atlas of the Rat Brain the Cell and Fiber Architecture

Illustrated in Three Planes With Stereotaxic Coordinates: A Photographic Guide to the Cell and Fiber Architecture of the Rat Brain Illustrated in Three Planes With Stereotaxic Coordinates / L. Kruger, S. Saporta, S. Swanson, W. Larry. — Publ. by Cambridge Univ. Pr. (Sd), 1995. — 299 p.

16. Racine R. J. Modification of seizure activity by electrical stimulation. II. Motor seizure / R. J. Racine // Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. — 1972. — Vol. 32, N 3. — P. 281-294.

17. Hippocampal abnormalities after prolonged febrile convulsion: a longitudinal MRI study / R. C. Scott, M. D. King, D. G. Gadian [et al.] // Brain. — 2003. — Vol. 126. — P. 2551-2557.

18. Limbic seizures produced by pilocarpine in rats: Behavioural, electroencephalographic and neuropathological study / W. A. Turski, E. A. Cavalheiro, M. Schwarz [et al.] // Behav. Brain Res. — 1983. — Vol. 9. — P. 315-335.

19. Seizure produced by pilocarpine in mice: Behavioural, electroencephalographic and morphological analysis / W. A. Turski, E. A. Cavalheiro, Z. A. Bortolotto [et al.] // Brain Res. — 1984. — Vol. 321. — P. 237-253.

20. Cholinergic mechanisms and epileptogenesis. Ther seizures induced by pilocarpine: a novel experimental model of intractable epilepsy / L. Turski, C. Ikonomidou, W. A. Turski [et al.] // Synapse. — 1989. — N 3. — P. 154-171.

СПОНТАННА СУДОМНА АКТИВНІСТЬ ЗА УМОВ ПІЛОКАРПІН-ІНДУКОВАНОГО ЕПІЛЕПТИЧНОГО СТАТУСУ: ХАРАКТЕРИСТИКА МОДЕЛІ

Наводяться результати експериментальних досліджень, присвячених вивченню особливостей розвитку спонтанних судом у щурів за умов пілокарпін-індукованого епілептичного статусу (ЕС). Вивчалися особливості розвитку спонтанних судом у відстроченому періоді Пі-спричиненого ЕС, а також термінові й електрофізіологічні особливості вказаної моделі хронічної епілепсії. Показано, що у середньому через 20–25 днів після введення пілокарпіну у щурів розвиваються відстрочені мимовільні судоми, виникненню яких передують гострі судоми, що мають більш виражену інтенсивність і різні поведінкові й електрографічні критерії. При ЕЕГ-реєстрації у більшості щурів вентральний гіпокамп є першим утворенням мозку, в якому підсилюється активність при ініціації спонтанних відстрочених судом. Простежується тенденція до прямої залежності кількості епізодів спонтанної судомної активності від тривалості стадії гострих судомних реакцій за умов моделі епілептичного статусу, яку було використано.

Ключові слова: спонтанна судомна активність, епілептичний статус, пілокарпін, гіпокамп, електроенцефалографія.

SPONTANEOUS SEIZURE ACTIVITY IN CONDITIONS OF PILOCARPINE-INDUCED STATUS EPILEPTICUS: THE CHARACTERISTIC OF MODEL

The experimental data are given dedicated to spontaneous seizures development in conditions of pilocarpine-induced status epilepticus (SE). Spontaneous seizures formation peculiarities together with time-dependent electrophysiological features of the model were studied in SE postponed period. Spontaneous seizures were shown to develop approximately 20–25 days after pilocarpine injection with the acute seizures first appearance which have usually greater intensity and different behaviour and electrographic criteria's. Ventral hippocampus was the first structure generated enhanced electrographic activity in the majority of rats during the postponed spontaneous seizures initiation. One could see also the tendency of the spontaneous seizure activity episodes dependency on acute pilocarpine-induced seizures duration under conditions of the used ES model.

Key words: spontaneous seizure activity, status epilepticus, pilocarpine, hippocampus, electroencephalogram.

УДК 612.015.11:541.64:616-092.9

О. А. Наконечна, канд. мед. наук

СТАН СИСТЕМИ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ В ОРГАНІЗМІ ЩУРІВ ЗА УМОВ ДІЇ ПРОСТИХ ПОЛІЕФІРІВ

Харківський національний медичний університет МОЗ України

Вступ

Організм людини підлягає впливу різних факторів, зокрема багатьох чужорідних хімічних сполук. Серед різноманітних класів ксенобіотиків особливу увагу привертають прості поліефіри (ППЕ), які широко використовуються в різних галузях промисловості для виготовлення синтетичних миючих засобів, флотореагентів, емульгаторів, епоксидних смол, пластмас, у практичній медицині як пролонгатори та протектори лікарських препаратів тощо. Об'єктом даного дослідження була група ППЕ на основі пропіленгліколів (ПГ), гліцеролу та пропіленгліколів (ГлПГ), пентолу і пропіленгліколів (ПнПГ).

У попередніх роботах було встановлено посилення вільнорадикальних процесів і перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) в організмі щурів під впливом ППЕ [1], що може призвести до порушення балансу між оксидантною й антиоксидантною системами внаслідок зниження рівня антиоксидантів або гіперпродукції вільних радикалів. Тому представляло інтерес дослідити активність системи антиоксидантного захисту (АОЗ) і проаналізувати баланс між про- та антиоксидантами в організмі експериментальних тварин за дії досліджуваних ППЕ.

Метою дослідження було вивчення стану системи антиоксидантного захисту в організмі білих щурів за умов впливу

простих поліефірів на основі пропіленгліколів, гліцеролу та пентолу.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження виконані на 120 статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар масою 200–220 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію. Тваринам дослідних груп перорально за допомогою зонда щодня протягом 30 днів вводили водні розчини ППЕ на основі ПГ з молекулярною масою 540, 2106 (ПГ-540, ПГ-2106); на основі Гл і ПГ з молекулярною масою 1136 (ГлПГ-1136); на основі Пн і ПГ з молекулярною масою 790 (ПнПГ-790). Розрахунок необхідної для введення дози прово-

дили, виходячи з даних про параметри токсичності речовин. У попередніх дослідженнях було встановлено, що найбільш оптимальними дозами для вивчення стану показників біохімічних процесів у організмі експериментальних тварин є 1/10 та 1/100 ДЛ₅₀, які відповідно становили: для ПГ-2106 — 0,145; 0,0145 г/кг; ПГ-540 — 0,18; 0,018 г/кг; ГлПГ-1136 — 0,15; 0,015 г/кг; ПнПГ-790 — 1,7; 0,17 г/кг маси тварин. Щуррам контрольної групи вводили відповідні об'єми питної води. Дослідження показників здійснювали через 30 діб після початку експерименту, а також на 15-ту добу у крові, яку відбирали з під'язикової вени. Тварин декапітували гільйотинним ножом, попередньо анестезуючи тіопенталом натрію у дозі 50 мг/кг маси тварин. У дослідних і контрольних групах було по 10 тварин.

Стан антиоксидантної системи в організмі щурів оцінювали: за активністю каталази (КФ 1.11.1.6) у гемолізаті крові спектрофотометричним методом [2]; гаптоглобін у та церулоплазмину (КФ 1.16.3.1) у сироватці крові уніфікованими біохімічними методами [3]; супероксиддисмутази (КФ 1.15.1.1) еритроцитів спектрофотометричним методом за ступенем інгібування відновлення нітросинього тетразолію [4]. Вміст токоферолів у сироватці крові визначали методом газорідинної хроматографії. Результати оброблені статистично з використанням критерію Стьюдента (t).

Результати дослідження та їх обговорення

До групи захисту від пероксидації поліненасичених жирних кислот, що входять до складу фосfolіпідів мембран клітин, належать жиророзчинні ендogenous антиоксиданти: вітаміни Е, А, Д, К, убіхінон, ліпоєва кислота та ін. [5; 6]. Механізм антиоксидантної дії цих сполук зумовлений їх високими донорськими властивостями.

Найбільше значення серед цих сполук мають токофероли. Вони виявляють антиоксидантну дію завдяки здатності захоплювати неспарені електрони активних форм кисню (АФК). Найбільшу антиоксидантну активність виявляють α - та γ -токофероли, причому антирадикальна активність є вищою для α -токоферолу, а антиоксидантна — γ -токоферолу. Крім антирадикальної дії, α -токоферол має найбільшу здатність стабілізувати мембрани й утворювати комплекси з жирними кислотами, що призводить до підвищення стійкості мембран до вільнорадикального окиснення. Досліджувані ППЕ у 1/10 та 1/100 ДЛ₅₀ на 30-ту добу призводили до статистично вірогідного зниження вмісту α -токоферолу у сироватці крові щурів. Також виявлена тенденція до зниження вмісту α -токоферол ацетату, γ - та δ -токоферолів (табл. 1).

Оскільки в організмі присутні всі форми токоферолу, перехід з однієї форми в іншу можна розглядати як спосіб регуляції його активності *in vivo*. Зниження концентрації найбільш активної форми за дії усіх ППЕ свідчить про те, що у

тварин підвищена потреба у вітаміні Е внаслідок активації вільнорадикальних процесів.

До групи антиоксидантів належать захисні ферменти супероксиддисмутаза (СОД) й каталаза, які запобігають утворенню АФК, а також беруть участь у нерадикальному розкладі перекисів ліпідів. Ключовим ферментом антирадикального захисту, який дисмутує супероксид-радикал до менш токсичного перекису водню є СОД. Каталаза відновлює перекис водню до води. На 15-ту добу експерименту спостерігалось підвищення активності каталази крові в організмі щурів, порівняно з контролем, під впливом ППЕ. Можливо, це є захисною реакцією організму на зростання утворення перекису водню внаслідок активації вільнорадикальних процесів. На 30-ту добу активність каталази знижувалася. Активність СОД еритроцитів на 15-ту добу вірогідно підвищувалася порівняно з контролем, а на 30-ту добу, навпаки, знижувалася. Особливо ці показники змінювалися за умов впливу ППЕ у дозі 1/10 ДЛ₅₀ (табл. 2).

До захисної системи організму належать також сполуки, які

Таблиця 1

Вміст токоферолів у сироватці крові щурів за умов впливу простих поліефірів у дозах 1/10 та 1/100 ДЛ₅₀, мкмоль/л, М \pm m, n=10

Речовини, доза ДЛ ₅₀	Форма токоферолу			
	α -токоферол	α -токоферолацетат	γ -токоферол	δ -токоферол
Контроль	21,3 \pm 0,41	9,01 \pm 1,12	2,45 \pm 0,27	19,79 \pm 0,97
ПГ-540				
1/10	13,52 \pm 1,32*	8,47 \pm 0,74	2,01 \pm 0,25	17,02 \pm 1,94
1/100	15,25 \pm 1,31*	8,13 \pm 0,81	2,29 \pm 0,20	17,68 \pm 1,62
ПГ-2106				
1/10	12,21 \pm 1,30*	8,52 \pm 0,68	2,12 \pm 0,24	17,15 \pm 1,98
1/100	14,56 \pm 1,25*	8,02 \pm 0,72	2,35 \pm 0,23	17,55 \pm 1,90
ГлПГ-1136				
1/10	13,01 \pm 1,42*	8,12 \pm 0,92	2,17 \pm 0,21	17,42 \pm 1,91
1/100	16,98 \pm 1,51*	8,99 \pm 0,85	2,22 \pm 0,22	17,81 \pm 1,82
ПнПГ-790				
1/10	17,23 \pm 1,58*	8,16 \pm 0,83	2,15 \pm 0,25	19,15 \pm 1,07
1/100	18,01 \pm 1,67*	8,92 \pm 0,97	2,32 \pm 0,21	19,71 \pm 1,12

Примітка. У табл. 1–3: * — P<0,05 відносно контролю.

Таблиця 2

Активність супероксиддисмутази еритроцитів і каталази крові експериментальних тварин за умов впливу простих полієфірів, $M \pm m$, $n=10$

Речовини, доза ДЛ ₅₀	Супероксиддисмутаза, ммоль/(хв·г Нв)		Каталаза, мкмоль/(хв·г Нв)	
	15-та доба	30-та доба	15-та доба	30-та доба
Контроль	16,32±0,82	16,94±1,23	458,6±12,8	463,5±18,9
ПГ-540				
1/10	20,42±1,43*	9,21±1,25*	501,8±29,6*	331,2±12,5*
1/100	21,50±1,35*	12,18±1,12*	499,5±20,5*	412,7±13,6*
Пг-2106				
1/10	19,82±1,48*	8,14±1,28*	510,2±13,5*	307,5±17,3*
1/100	22,51±1,32*	12,87±1,05*	496,2±18,7*	392,8±18,3*
ГлПГ-1136				
1/10	18,47±1,28*	8,23±1,03*	505,6±21,4*	378,9±21,5
1/100	21,78±1,32*	10,87±1,13*	498,4±19,2*	415,4±14,7*
ПнПГ-790				
1/10	18,12±1,20*	12,03±1,24*	499,3±14,2*	398,9±22,4*
1/100	18,23±1,42*	13,95±1,23*	482,5±13,4	443,5±18,5

окиснюють і зв'язують іони заліза Fe²⁺. У плазмі крові ця система представлена ферментом церулоплазміном, що окиснює Fe²⁺ до Fe³⁺ киснем без утворення вільних радикалів. Церулоплазмін виконує роль універсального позаклітинного "scavenger" вільних радикалів. Ця речовина регулює рівень біогенних амінів й аскорбінової кислоти, має фероксидазну активність, внаслідок чого гальмує процеси вільнорадикаль-

ного окиснення. Церулоплазмін функціонує у крові, перехоплюючи активні форми кисню і, таким чином, зберігаючи від їх ушкоджуючої дії ліпидовмісній структури [3; 6]. Функцією гаптоглобіну є зв'язування гемоглобіну, що надходить до плазми при розпаді еритроцитів. У табл. 3 відображено результати впливу ППЕ на вміст церулоплазміну та гаптоглобіну у сироватці крові експериментальних тварин. На 15-ту добу

за умов дії 1/10 та 1/100 ДЛ₅₀ ППЕ на основі ПГ і Гл із ПГ спостерігалось вірогідне підвищення церулоплазміну та гаптоглобіну порівняно з контролем. Це можна розглядати як адаптивну реакцію на несприятливий вплив ППЕ. На 30-ту добу вміст церулоплазміну та гаптоглобіну під впливом ППЕ у дозі 1/10 ДЛ₅₀ знижувався, а у дозі 1/100 ДЛ₅₀ — підвищувався. Зменшення цих показників у крові на 30-ту добу може бути наслідком зниження білоксинтезувальної функції печінки, підвищеної генерації АФК й інгібування системи АОЗ у цих тварин.

Таким чином, за умов тривалого перорального надходження ППЕ спостерігається напруження окремих ланок антиоксидантної системи з наступним її виснаженням. Більш сильний вплив на стан антиоксидантної системи чинили ППЕ на основі ПГ. Ферментативні антиоксиданти є ніби «вбудованими» у клітинний метаболізм, тому набагато складніше і повільніше піддавалися екзогенному впливу. Неферментні — набагато більш автоматичні та гнучкіші, тому дозволяють регулювати до певних меж про- та антиоксидантний статус клітин організму.

У цілому результати експериментів свідчать, що ППЕ у дозі 1/100 ДЛ₅₀ призводять до ініціації й активації системи АОЗ, а у 1/10 ДЛ₅₀ — до виснаження. Це, у свою чергу, може призвести до негативного впливу на структуру та функції клітинних мембран, стан яких є об'єктом подальших досліджень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Наконечна О. А. Стан оксидантної системи в організмі щурів за умов дії простих полієфірів / О. А. Наконечна // Вісник проблем біології і медицини. — 2008. — № 3. — С. 24-28.
2. Дубинина Е. Е. Методы определения активности каталазы / Е. Е. Дубинина, Л. Ф. Ефимова, Л. Н. Саф-

Таблиця 3

Вміст церулоплазміну та гаптоглобіну у сироватці крові експериментальних тварин за умов впливу простих полієфірів, $M \pm m$, $n=10$

Речовини, доза ДЛ ₅₀	Церулоплазмін, мкмоль/л		Гаптоглобін, г/л	
	15-та доба	30-та доба	15-та доба	30-та доба
Контроль	0,49±0,03	0,53±0,02	1,85±0,07	1,89±0,08
ПГ-540				
1/10	0,65±0,04*	0,41±0,05*	2,48±0,08*	1,05±0,07*
1/100	0,67±0,03*	0,70±0,04*	2,12±0,08*	2,17±0,05*
ПГ-2106				
1/10	0,66±0,04*	0,39±0,04*	2,55±0,07*	1,04±0,06*
1/100	0,72±0,05*	0,75±0,06*	2,05±0,06*	2,12±0,04*
ГлПГ-1136				
1/10	0,58±0,05*	0,44±0,05*	2,62±0,04*	1,40±0,05
1/100	0,68±0,04*	0,74±0,06*	2,22±0,05*	2,15±0,04*
ПнПГ-790				
1/10	0,59±0,04*	0,43±0,04*	2,42±0,07*	1,60±0,05*
1/100	0,61±0,05*	0,64±0,05*	2,17±0,06*	2,18±0,04*

ронова // Лабораторное дело. — 1998. — № 8. — С. 16-19.

3. Камышников В. С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика : справочник. В 2-х т. / В. С. Камышников. — 2-е изд. — Мн. : Ин-терпрессервис, 2003. — Т. 2. — 463 с.

4. Гуревич В. С. Сравнительный анализ двух методов определения супероксиддисмутазы / В. С. Гуревич, К. Н. Конторицина // Лабораторное дело. — 1990. — № 4. — С. 44-47.

5. Барабой В. А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и па-

тологии / В. А. Барабой, Д. А. Сутковой. — К. : Наук. думка, 1997. — 420 с.

6. Изучение окислительного метаболизма в профпатологии / В. А. Кирьяков, Н. А. Павловская, Л. М. Сааркопель, А. В. Сухова // Медицина труда и промышленная экология. — 2004. — № 4. — С. 22-25.

УДК 612.015.11:541.64:616-092.9

О. А. Наконечна

СТАН СИСТЕМИ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ В ОРГАНІЗМІ ЩУРІВ ЗА УМОВ ДІЇ ПРОСТИХ ПОЛІЕФІРІВ

Вивчали стан системи антиоксидантного захисту в умовах перорального впливу простих поліефірів на організм щурів. У дозі 1/100 ДЛ₅₀ ППЕ призводили до ініціації та активації системи АОЗ, а у дозі 1/10 ДЛ₅₀ — до виснаження антиоксидантної системи.

Ключові слова: прості поліефіри, антиоксидантна система, токоферол, гаптоглобін, церулоплазмін.

UDC 612.015.11:541.64:616-092.9

O. A. Nakonechna

STATE OF ANTIOXIDATIVE SYSTEM OF RATS ORGANISM AT INFLUENCE OF POLYETHERS

The article shows the experimental data of antioxidative system state under conditions of polyethers peroral action on the rat organism. Polyethers introduction in the dose of 1/100 LD₅₀ results in initiation and activation of antioxidant defence system. Polyethers introduction in the dose of 1/10 LD₅₀ results in antioxidant system exhaustion.

Key words: polyethers, antioxidative system, tocopherol, haptoglobin, ceruloplasmin.

УДК 616.31-002.3-001.4-085.03.1

Р. З. Огоновський, канд. мед. наук, доц.

АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ КОМПОЗИЦІЙНОЇ СУМІШІ ПОХІДНИХ γ-КРОТОНОЛАКТОНУ І Zn-КАРНОЗИНУ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ІНФІКОВАНОЇ ДЕРМАТОМНОЇ РАНИ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Мікробна контамінація здатна суттєво змінити перебіг раннього процесу. Поряд із механічним ушкодженням тканин, продукти бактеріальної життєдіяльності можуть значно розширити ділянку альтерації та внести специфіку в патогенезі первинних фаз загоєння [1; 9].

Високий рівень бактеріальної забрудненості порушує метаболічні процеси та призводить до підвищення осмотичного тиску й ацидозу в тканинах, змінює мікроциркуляцію, що сприяє розвитку вторинних некрозів [2; 7; 10].

Закономірно, що для мікробно інфікованих ран характерним є більш інтенсивний і довготривалий запальний процес,

наявність великої кількості некротичних тканин. Це сповільнює перехід до наступної каталічної фази й утруднює розвиток регенераційної грануляційної тканини. Некротичні тканини є своєрідним живильним середовищем для бактерій, їх наявність сприяє розмноженню патогенів і погіршує доступ до них проти-мікробних засобів [1; 9].

Вищесказане зумовило широке використання в лікуванні ран препаратів з антисептичними властивостями. Проте формування стійкості мікроорганізмів до антимікробних препаратів і спричинена цим втрата їх фармакологічної ефективності потребує пошуку нових речовин і препаратів, здатних актив-

но впливати на їх ріст і розвиток [4; 12].

На нашу думку, цікавим для експериментального та клінічного дослідження буде комплексний препарат, який являє собою композиційну суміш ефективного антибактеріального засобу та речовини, яка мала б виражені антиоксидантні й антигіпоксидні властивості. Нами було запропоновано нову композиційну суміш похідних γ-котонолактону, хелатних комплексів Zn-карнозину та суміш карбонових кислот (надалі — композиційна суміш), яка є принципово новою біологічно-активною хімічною композицією, в основі якої лежать речовини природного походження, що ха-

рактизуються низькою токсичністю, високим рівнем біотрансформації, не акумулюються в організмі, при цьому мають широкий спектр фармакологічної активності [3]. У своїх дослідженнях ми застосовували 2%-ну гелеву форму вказаної композиційної суміші, де як основу з гідрофільними властивостями було обрано метилцелюлозу, пропіленгліколь, олію м'яги перцевої, воду очищену (у пропорціях, вказаних у патенті) [5].

Оскільки активний вплив на мікробну флору рани для максимального її зниження здатний коригувати процеси загоєння, **метою** проведених досліджень було визначення ефективності антимікробної активності досліджуваної композиційної суміші та її здатності впливати на швидкість загоєння експериментальних інфікованих дерматомних ран у білих щурів.

Матеріали та методи дослідження

Як об'єкт дослідження було обрано змодельовані в лабораторних умовах інфіковані рани білих щурів. Тварин зі сформованими за аналогічною методикою ранами було розділено на три групи по 10 особин обох статей у кожній:

— 1-ша група (контрольна) — тварини, яким не проводили лікувальних маніпуляцій;

— 2-га група (дослідна 1) — тварини, яким як лікувальний препарат на поверхню рани наносили 2%-й гель на основі композиційної суміші похідних γ -критонолактону та Zn-карнозину;

— 3-тя група (дослідна 2) — тварини, яким як лікувальний препарат на поверхню рани наносили мазь «Офлокаїн-Дарниця», що містить протимікробний препарат офлоксацин.

Експериментальну рану моделювали за такою методикою: для відтворення ранової інфекції використовували штам патогенного стафілокока *S. aureus* ATCC 25923, який вирощували

на середовищі Чистова з метою відновлення вірулентності еталонного музейного штаму; експерименти проводили на білих нелінійних щурах обох статей масою 180–220 г; у переддень початку досліду всім щурам у міжлопатковій ділянці спини здійснювали депіляцію; оперативне втручання виконували під внутрішньочеревним кетаміновим наркозом; рану моделювали за стандартною методикою М. Д. Абдулаєва [6] за допомогою спеціально виготовленого округлого трафарету загальною площею 120 мм² (діаметром 12,5 мм), проводячи розтин по його краю на глибину рівня поверхневої фасції; тканини висікали із взяттям вказаної фасції, дно рани формував м'язовий шар; утворену поверхню зрошували попередньо підготовленою суспензією *S. aureus*, яка містила 10¹² кл/мл фізіологічного розчину; через добу проводили вторинне інфікування ран 10¹⁰ кл/мл стафілокока під утворений струп.

Рану залишали відкритою. Відповідно до умов досліду, її обробляли мазевими формами досліджуваних речовин один раз на добу. Одна група, яка служила контролем, залишалася без лікування рани. Виведення тварин проводили у відповідні до умов експерименту терміни шляхом передозованого внутрішньочеревного кетамінового наркозу. З метою оцінки ефективності лікування здійснювали бактеріологічне дослідження ранової поверхні на 1, 3, 5, 7, 10-й та 14-й день після формування гнійної рани.

Нами були проведені кількісні дослідження висівання мікрофлори з поверхні інфікованої рани білих щурів контрольних і піддослідних груп, а також їх порівняльний аналіз. Під час експерименту вважалося доцільним враховувати кількість бактерій не в 1 мл гнійного вмісту, а в перерахунку на 1 см² рани, оскільки такі дані більш точно (коректно) відобразять стан інфікованої рани, що

знаходиться на поверхні шкірних покривів. Крім того, при розрахунках на одиницю маси важко уникнути неточностей, пов'язаних із похибками зважування.

Попередньо визначали величину площі рани шляхом перенесення її країв на прозорий папір, наступного сканування й обробки цифрового зображення рани на персональному комп'ютері за допомогою програмного пакета "Microsoft Visio Pro 2007".

Матеріал із рани брали стерильним одноразовим тампоном фірми "BioMérieux". Тампон поміщали в 1 мл 0,1%-го розчину тритону X-100 у фосфатному буфері, молярна концентрація якого 0,075 моль/л, старанно струшували 10–15 хв. Готували десятикратні розведення матеріалу, засівали його мірно на елективне живильне середовище для стафілококів (жовтково-сольовий агар — ЖСА) і середовище АГВ (з метою встановлення загального мікробного числа — ЗМЧ), інкубували при температурі 37 °С. Через 24 год інкубації підраховували кількість колоній, що вирости, і результат виражали числом колонієутворювальних одиниць (КУО) на 1 см² площі рани. При цьому порівнювали кількість КУО, що вирости на обох середовищах. При збігу кількості КУО вважалося, що всі виділені мікроби належать до стафілококів.

Математико-статистичну обробку отриманих результатів досліджень проводили за допомогою персонального комп'ютера з інстальованим відповідним програмним пакетом "Statistica 7", який є рекомендованим для такого типу методів обробки [8; 11]. Враховуючи те, що всі досліджувані дані мали характер варіаційних рядів із статистичною сукупністю нормального (симетричного) розподілу, при аналізі статистичної характеристики окремих груп застосовували загальноприйняті показники описової статис-

Зміна площі інфікованих дерматомних ран білих щурів при застосуванні 2%-го гелю композиційної суміші, $M \pm m$, $n=10$

Термін дослідження, доба	Площа рани в групах, mm^2		
	Контрольна	Дослідна 1	Дослідна 2
Початкові дані	120	120	120
3	213,21 \pm 30,19	209,60 \pm 8,78 $P=0,852$ $P_1=0,663$	226,33 \pm 61,22 $P=0,756$
5	181,96 \pm 13,21	156,64 \pm 6,22 $P^*=0,039$ $P_1=0,514$	168,96 \pm 29,19 $P=0,520$
7	166,881 \pm 7,640	147,34 \pm 6,75 $P=0,029$ $P_1=0,252$	157,58 \pm 11,41 $P=0,306$
10	123,47 \pm 23,73	62,57 \pm 22,97 $P^*=0,033$ $P_1=0,086$	97,48 \pm 13,59 $P=0,175$
14	47,56 \pm 27,27	9,55 \pm 5,21 $P=0,076$ $P_1=0,131$	17,34 \pm 4,85 $P=0,131$
21	12,86 \pm 3,91	1,92 \pm 1,18 $P^*=0,009$ $P_1^*=0,010$	10,57 \pm 2,98 $P=0,466$

Примітка. У табл. 1–2: P — порівняння статистичних показників за відношенням до контрольної групи; P_1 — порівняння статистичних показників за відношенням між дослідною групою 1 та дослідною групою 2 (із застосуванням мазі «Офлокаїн-Дарниця»); P^* — статистично вірогідна різниця показників.

тики з визначенням величин у вигляді: середня величина (M) \pm стандартна помилка (m). Порівняння середніх величин у різних групах здійснювали за допомогою класичного параметричного t -критерію. При зіставленні результатів використовували оцінку розходжень за методом, адекватним для малих вибірок, використовуючи таблицю критерію Стьюдента. Розходження приймали вірогідним при $P < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Одним із об'єктивних показників ефективності дії 2%-ї гелевої форми композиційної суміші нами було використано результати планіметричного дослідження. Пофазна зміна площі рани та терміни її загоєння свідчили про перебіг ранового процесу й ефективність застосування досліджуваних препаратів у тому чи іншому його періоді (табл. 1).

Як бачимо, у початковій фазі ранового процесу, внаслідок інтенсивних набрякових процесів, у всіх без винятку групах спостерігається значне збільшення площі рани. У контрольній групі таке збільшення сягає близько 93 mm^2 . Тим же часом приріст площі рани тварин дослідної 1-ї групи становить 89 mm^2 (отримані дані не є статистично вірогідними, $P=0,852$).

Суттєву різницю між контрольною та дослідною групою 1 виявлено у подальший термін експерименту: на 5-ту добу, яка відповідає фазі дегідратації, різниця є статистично вірогідною і становить відповідно (181,96 \pm 13,21) і (156,54 \pm 6,22) mm^2 у тварин, у яких застосовували 2%-ну гелеву форму композиційної суміші.

У подальші терміни спостереження статистично вірогідну відмінність між показниками дослідної та контрольної груп нами було виявлено на 10-ту добу, що відповідає початку фази регенерації та зародження репаративної грануляційної

тканини. Площа рани у контрольній групі у цей час становила (123,47 \pm 23,73) mm^2 і у дослідній — (62,57 \pm 22,97) mm^2 .

Природно, що внаслідок швидшої ліквідації гострих запальних явищ, інтенсивнішого некролізу процеси початку репаративних процесів у дослідній групі спостерігаються на кілька днів раніше (2–3 дні) швидше. У кінцевому ефекті все це відображається у тому, що на 21-шу добу спостереження рана тварин дослідної групи практично повністю зарубцьована (середня площа рани становить 1,92 mm^2), тимчасом як у контролі процеси регенерації тривають і площа шкірного дефекту у середньому сягає (12,86 \pm 3,91) mm^2 ($P=0,009$).

Величину площі рани ми використали для кількісного визначення мікробного забруднення ран у кожній групі тварин у певні терміни дослідження.

Проведені дослідження на початку експерименту вказали, що бактеріальне обсіменіння чистою культурою стафілокока ран у всіх групах тварин у середньому становило (1291,0 \pm 8,7) КУО/см². Надалі ці показники помітно відрізнялися залежно від способу впливу на інфіковану рану (табл. 2). Сторонньої мікрофлори в інфікованій рані не виявлено, про що свідчив той факт, що кількість стафілококів, яких висівали з рани, була аналогічна загальному мікробному обсіменінню рани.

Як бачимо, чітка відмінність результатів спостерігалася вже на першому терміні дослідження (3-тя доба), коли у контрольній групі показник бактеріального обсіменіння чистою культурою стафілокока практично не змінився від вихідних даних і був у межах (1085,0 \pm 24,1) КУО/см², а в дослідній групі 1 і в дослідній групі 2 ви-

**Динаміка мікробного обсіменіння (КУО/см²)
при застосуванні 2%-го гелю композиційної суміші
в інфікованих дерматомних ранах білих щурів, $M \pm m$, $n=10$**

Термін дослідження, доба	Площа рани в групах, мм ²		
	Контрольна	Дослідна 1	Дослідна 2
Початкові дані	1291,0±8,7	1291,0±8,7	1291,0±8,7
3	1085,0±24,1	674,0±5,1 P*=0,000 P ₁ *=0,000	851,0±8,7 P*=0,000
5	915,0±38,9	356,0±26,3 P*=0,000 P ₁ *=0,000	742,0±28,2 P*=0,000
7	520,0±16,3	30,0±2,1 P*=0,000 P ₁ *=0,000	263,0±30,9 P=0,000
10	122,6±4,7	0 P*=0,000 P ₁ *=0,000	13,6±3,2 P*=0,000
14	0	0 P= – P ₁ = –	0 P= –

явлено статистично вірогідну відмінність зі зниженням до (674,0±5,1) і (851,0±8,7) КУО/см² відповідно.

Вказана тенденція зберігалася і в подальших термінах спостереження. Слід також зауважити, що найбільша динаміка зменшення кількості стафілококів на одиницю площі рани спостерігалася у тварин, яким проводилося лікування запропонованою гелевою формою композиційної суміші. Завдяки виразним антибактеріальним властивостям, на 5-ту добу спостереження показник у дослідній групі 1 становив (356,0±26,3) КУО/см²; у дослідній групі 2 — (742,0±28,2) КУО/см² і у контролі — (915,0±38,9) КУО/см².

Уже на 10-ту добу у тварин дослідної групи 1 бактеріального росту чистої культури стафілококів із мазків з поверхні рани не було виявлено, тимчасом як у контрольній групі показник росту становив (122,6±4,7) КУО/см², а у групі, де лікування проводилося маззю «Офлокаїн-Дарниця» — (13,6±3,2) КУО/см²; для всіх результатів характерним є статистично вірогідна відмінність.

Отримані результати дозволили визначити терміни припинення висівання мікрофлори з поверхні ран піддослідних і контрольних тварин (рисунк).

Як бачимо, середні терміни припинення виділення чистої культури стафілококів у дослідній групі 1 були найменшими та становили (7,90±0,73) дня. При застосуванні мазі «Офлокаїн-Дарниця» (дослідна група 2) цей показник збільшувався до (9,80±0,63) дня, а у тварин контрольної групи, у яких рани загоювалися без будь-якого зовнішнього втручання, мікрофлора з поверхні рани зникла аж на (12,70±0,48) дня.

Висновки

Отримані результати дають підставу стверджувати, що композиційна суміш похідних γ -кроднолактону та Zn-карнозину має виражені антисептичні властивості при застосуванні її за умов *in vivo* і є перспектив-

Термін, дні

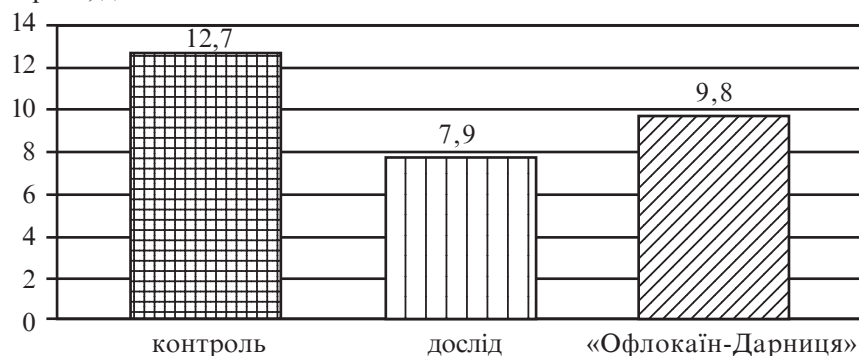


Рис. 1. Терміни припинення виділення мікрофлори з інфікованих дерматомних ран експериментальних тварин

ним препаратом для успішного лікування інфікованих ран м'яких тканин.

ЛІТЕРАТУРА

1. Сучасне медикаментозне лікування ран : відомча інструкція / за ред. О. О. Шалімова ; Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи АМН України. — К., 2002. — 35 с.

2. Вивчення антимікробної активності мазі «Веногепар» в умовах гнійної рани на мишах / Л. В. Яковлева, Н. М. Беркало, Л. Ф. Сілаєва, В. П. Невзоров // Вісник фармації. — 2005. — № 1. — С. 73-77.

3. Декларац. патент України № 67966 А, МПК С07D307/06, С07К5/04, А61К31/19, А61К31/34. Компози-

ційна суміш на основі похідних γ -кроднолактону / Огоновський Р. З., Гарабаджі І. М., Сірий О. М. [та ін.] ; заявник і патентовласник Львів. нац. мед. ун-т ім. Д. Галицького. — № 2003076948 ; заявл. 23.07.2003 ; опубл. 15.07.2004, Бюл. № 7. — 4 с.

4. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рекомендації / за ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. — К. : Авіценна, 2001. — 528 с.

5. Пат. України на корисну модель № 22612, МПК (2006), А61К 31/19 (2007.01), А61К 31/34, А61Р 31/00. Антисептичний, регенеруючий засіб на основі похідних γ -кроднолактону та карнозину для лікування інфікованих ран та гнійно-запальних захворювань шкіри / Пастернак Ю. Б., Огоновський Р. З., Регеда М. С. [та ін.] ;

заявник і патентовласник Львів. нац. мед. ун-т ім. Д. Галицького. — № u2006 12726 ; заявл. 04.12.2006 ; опубл. 25.04.2007, Бюл. № 5. — 4 с.

6. *Посібник з експериментально-клінічних досліджень з біології та медицини / за ред. І. П. Кайдашева, В. М. Соколенко, О. В. Катрушова.* — Полтава: УМСА, 1996. — 230 с.

7. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общ. ред. чл.-кор. РАМН,*

проф. Р. У. Хабриева. — 2-е изд., перераб. и доп. — М. : Медицина, 2005. — 832 с.

8. *Харбиев Р. У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Р. У. Харбиев.* — М. : Медицина, 2005. — 832 с.

9. *Шевченко В. С. Сучасні аспекти комплексного лікування гнійної рани м'яких тканин / В. С. Шевченко, С. В. Шевченко // Клінічна хірургія.* — 2003. — № 11. — С. 63.

10. *Kenney W. L. Decreased cutaneous vasodilatation in aged skin: Mechanisms, consequences and interventions / W. L. Kenney // J. of Thermal biology.* — 2001. — Vol. 26, N 4-5. — P. 263-271.

11. *Stanton A. Giantz. Primer of biostatistics / Stanton A. Giantz.* — N. Y. : McGRAW-HILL, 1999. — 459 p.

12. *Towner K. J. The problem of resistance / K. J. Towner // Antimicrobial chemotherapy ; ed. D. Greenwood.* — 4th ed. — Oxford ; N. Y. : Oxford University Press, 2001. — P. 137-144.

УДК 616.31-002.3-001.4-085.03.1

Р. З. Огоновський

АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ КОМПОЗИЦІЙНОЇ СУМІШІ ПОХІДНИХ γ -КРОТОНОЛАКТОНУ І Zn-КАРНОЗИНУ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ІНФІКОВАНОЇ ДЕРМАТОМНОЇ РАНИ

У роботі наводяться дані дослідження зміни кількісних показників мікробного забруднення поверхні експериментальної інфікованої дерматомної рани у білих щурів при застосуванні у лікуванні 2%-ї гелевої форми композиційної суміші похідних γ -кродонолактону та Zn-карнозину. Було встановлено, що у дослідній групі припинення виділення мікроорганізмів спостерігалось на $(7,90 \pm 0,73)$ добу, тимчасом як у контрольній — на $(12,70 \pm 0,48)$ добу, а у групі, де використовували мазь «Офлокаїн-Дарниця» — на $(9,80 \pm 0,63)$. Отримані результати дозволяють стверджувати, що композиційна суміш має виражені антисептичні властивості та є перспективним препаратом для успішного лікування інфікованих ран м'яких тканин.

Ключові слова: рана, антисептик, γ -кродонолактон, Zn-карнозин.

UDC 616.31-002.3-001.4-085.03.1

R. Z. Ogonovsky

ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF COMPOSITION MIXTURE OF DERIVATIVES OF γ -CROTONOLAKTON AND Zn-CARNOZINE UNDER CONDITIONS OF EXPERIMENTAL INFECTED DERMATOME WOUND

These researches of change of quantitative indexes of microbial contamination of surface of the experimental infected dermatome wound are in-process presented for white rats at application in treatment of 2% gel form composition mixture derivatives of γ -crotonolaktone and Zn-carnozine. It was set that in the experimental group of stopping of selection of microorganisms was observed on $(7,90 \pm 0,73)$ day, in control — on $(12,70 \pm 0,48)$ day, and in the group, where ointment of "Oflokain-Darnitsya" was used on $(9,8 \pm 0,63)$. The obtained results allow to assert that composition mixture owns the expressed antiseptic properties and is perspective preparation for successful treatment of the infected wounds of soft tissues.

Key words: wound, antiseptic, γ -crotonolaktone, Zn-carnozine.

УДК 616.8-009.86[615.212.3:615.065]-053

В. І. Опришко, канд. мед. наук, доц.,

І. А. Мазур, д-р фарм. наук,

К. О. Кравченко, канд. біол. наук

ГОСТРА ТОКСИЧНІСТЬ НОВОГО КОМБІНОВАНОГО ПРОТИСУДОМНОГО ЗАСОБУ

Дніпропетровська державна медична академія

Серед різноманітних форм патології центральної нервової системи одне з провідних, а саме третє місце, посідають епілептичні розлади, частота розповсюдження яких проявляє чітку тенденцію до зростання. Тому вивчення та пошук ефективних препаратів із протиепілептичною спрямованістю набувають незаперечної актуальності [1]. Серед різних антиепілептичних засобів одним із найбільш активних, що й добре за-

рекомендував себе на практиці, є карбамазепін. Однак, за даними деяких дослідників, побічні реакції при терапії карбамазепіном можуть реєструватися у 50–70 % дітей і дорослих [2]. При застосуванні карбамазепіну часто спостерігаються седативний ефект, патологічна сонливість, запаморочення, мозочкова атаксія, іноді з'являються головні болі. У хворих літнього віку можуть розвиватися сплутаність свідомості й

занепокоєння. З боку психіки в окремих випадках відзначаються галюцинації, пригнічений настрій або загальмованість мислення, збіднення спонукань, агресивна поведінка. Карбамазепін може порушувати функцію печінки, що набуває особливого значення при тривалій терапії й потребує постійного контролю. Нарешті, карбамазепін, як і інші антиконвульсанти, не вільний від тератогенної дії й може спричинити у плода

появу щілин хребта, гіпоспадію, особливо при застосуванні більших доз.

Продуктивним підходом до зниження побічної дії антиконвульсантів є їхнє комбіноване використання з антиоксидантами [3; 4], що обґрунтовується даними, які з'явилися останніми роками, про важливу роль вільнорадикальних процесів у патогенезі епілепсії [5]. Таким антиоксидантним препаратом є тіотріазолін, який має антиоксидантну, протишемічну, мембраностабілізуючу, імуномодуючу, антиаритмічну, протизапальну, холатостимулювальну активність. Тіотріазолін широко застосовують у кардіології, терапії, неврології, хірургії, гінекології, педіатрії, офтальмології та інших медичних сферах.

Додавання до карбамазепіну тіотріазоліну дає можливість зменшити його побічні ефекти внаслідок зниження дози антиконвульсанта й забезпечити високу лікувальну дію.

Дослідженням токсикологічних характеристик препарату, що містить фіксовану комбінацію карбамазепіну й тіотріазоліну у вигляді таблеток виробництва НВО «Фарматрон» (Запоріжжя), присвячена дана робота.

Матеріали та методи дослідження

Експерименти проводили на 90 білих нелінійних мишах масою 17–25 г і 90 білих нелінійних щурах масою 160–180 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію ДДМА [6]. Тварини були розподілені на групи залежно від розчину, що вводили внутрішньошлунково у зростаючих дозах: 1-ша група — таблетки по 300 мг, із них 150 мг карбамазепіну, 100 мг тіотріазоліну, 50 мг допоміжних речовин; розтерті у ступці з ТВІН-80 і дистильованою водою у вигляді суспензії таблетованої маси (досліджуваний препарат); 2-га група — субстанція карбамазепіну, розтерта у ступці з дистильованою во-

дою у вигляді суспензії (препарат порівняння). Дослідження токсикологічних характеристик таблеток карбамазепіну з тіотріазоліном проведені згідно з «Методичними рекомендаціями з експериментального вивчення токсичної дії потенційних лікарських засобів» [7]. Ураховували терміни загибелі тварин у кожній групі. Розрахунок LD₅₀ проводився за методом найменших квадратів [8].

Результати дослідження та їх обговорення

Результати наших досліджень, які подано в табл. 1, свідчать про те, що однократне внутрішньошлункове введення комбінованого препарату, який містить карбамазепін і тіотріазолін, спричинює 100%-ну загибель мишей протягом доби у

дозі 3200 мг/кг. Тим же часом введення субстанції карбамазепіну вже при дозі 1000 мг/кг токсичне для тварин (100%-на летальність). Спостереження за мишами, що одержували проміжні дози препарату, дозволили нам визначити LD₅₀ за допомогою методу найменших квадратів, зазначеного вище. Розрахунок показав, що в мишей LD₅₀ комбінованих таблеток, які містять карбамазепін і тіотріазолін (виробництво НВО «Фарматрон», Запоріжжя), дорівнює 3058 мг/кг, із них на масову частку карбамазепіну припадає 1528,9 мг, тіотріазоліну — 1019,4 мг і допоміжних речовин — 509,7 мг.

У табл. 2 продемонстровані результати наших досліджень на щурах. Однократне введення комбінованого препарату, що

Таблиця 1

Гостра токсичність таблеток карбамазепіну з тіотріазоліном у мишей

Препарат	Доза, мг/кг	Кількість тварин			Летальність, %	LD ₅₀ , мг/кг
		Загальна	Загиблих	Що вижили		
1-ша група — комбіновані таблетки (досліджуваний препарат)	2600	6	0	6	0	3058± ±74
	2800	6	1	5	16,7	
	3000	6	3	3	50,0	
	3200	6	6	0	100,0	
2-га група — субстанція карбамазепіну (препарат порівняння)	600	6	0	6	0	833± ±30
	700	6	1	5	16,7	
	800	6	3	3	50,0	
	900	6	5	1	83,3	
	1000	6	6	0	100,0	

Таблиця 2

Гостра токсичність таблеток карбамазепіну з тіотріазоліном у щурів

Препарат	Доза, мг/кг	Кількість тварин			Летальність, %	LD ₅₀ , мг/кг
		Загальна	Загиблих	Що вижили		
1-ша група — комбіновані таблетки (досліджуваний препарат)	3500	6	0	6	0	4645± ±190
	4000	6	1	5	16,7	
	4500	6	3	3	50,0	
	5000	6	6	0	100,0	
2-га група — субстанція карбамазепіну (препарат порівняння)	1200	6	0	6	0	1668± ±56
	1400	6	1	5	16,7	
	1600	6	2	4	33,3	
	1800	6	3	3	50,0	
	2000	6	6	0	100,0	

містить карбамазепін і тіотріазолін шурам, спричинює 100%-ну загибель тварин протягом доби при дозі 5000 мг/кг. Уведення субстанції карбамазепіну в дозі 2000 мг/кг також токсичне для тварин (100%-на летальність).

Розрахунок показав, що у щурів LD₅₀ комбінованого препарату, який містить карбамазепін і тіотріазолін, дорівнює 4645 мг/кг, із них на масову частку карбамазепіну припадає 2322,5 мг, тіотріазоліну — 1548,5 мг і допоміжних речовин — 774 мг.

Відзначено, що протягом кількох годин після введення комбінованого препарату спостерігалось зниження рухової активності й мишей, і щурів. Видимих патологічних змін зовнішнього вигляду й поведінки експериментальних тварин на 1-шу, 7-му і 14-ту добу після однократного введення препарату не зареєстровано. Установлено, що динаміка зміни маси тіла тварин, які одержу-

вали таблетки карбамазепіну з тіотріазоліном, перебувала в межах фізіологічної норми.

Висновки

Згідно з отриманими результатами вивчення гострої токсичності (внутрішньошлункове введення), фіксовану комбінацію карбамазепіну з тіотріазоліном у вигляді таблеток зараховано до IV класу токсичності (малотоксичні речовини), вона не виявляє місцево-подразнювальної, алергогенної дії, має слабковиражену видову чутливість, не кумулюється в організмі.

ЛІТЕРАТУРА

1. Воронина Т. А. Антиконвульсанти в психиатрической и неврологической практике / Т. А. Воронина. — СПб. : Мед. информ. агентство, 1994. — С. 3-30.
2. Астахова А. В. Побочные реакции, вызываемые противосудорожными средствами у детей / А. В. Астахова, Е. А. Ушкалова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 1999. — № 1. — С. 51-55.

3. Григорова И. А. Состояние оксидантно-антиоксидантной системы у больных с эпилептическими тонико-клоническими судорогами / И. А. Григорова, Измаил Абу-Дайя А. К. // Украинский вестник психоневрологии. — 2003. — Т. 11, № 4. — С. 13-15.

4. Вицкова Г. Ю. Модельные коразоловые судороги сопровождаются усилением генерации окиси азота и устраняются мексидолом и альфа-токоферолом // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2003. — № 4. — С. 3-5.

5. Воронина Т. А. Антиоксидант мексидол. Основные эффекты и механизм действия / Т. А. Воронина // Психофармакологическая и биологическая наркология. — 2002. — № 1 (1). — С. 2-12.

6. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рекомендації / за ред. О. В. Стефанова. — К. : Авіценна, 2002. — 527 с.

7. Експериментальне вивчення токсичної дії потенційних лікарських засобів : метод. рекомендації. — К., 2000. — С. 28.

8. Прозоровский В. Б. Использование методов наименьших квадратов для пробит-анализа кривых летальности / В. Б. Прозоровский // Фармакология и токсикология. — 1962. — Т. 25, № 1. — С. 115-119.

УДК 616.8-009.86[615.212.3:615.065]-053

В. І. Опришко, І. А. Мазур, К. О. Кравченко

ГОСТРА ТОКСИЧНІСТЬ НОВОГО КОМБІНОВАНОГО ПРОТИСУДОМНОГО ЗАСОБУ

В експерименті на щурах і мишах вивчена гостра токсичність (внутрішньошлункове введення) комбінованих таблеток карбамазепіну з тіотріазоліном, що належать до IV класу токсичності (малотоксичні речовини). Комбінований препарат має меншу токсичність (практично втричі) порівняно з субстанцією карбамазепіну за рахунок антиоксиданта тіотріазоліну.

Ключові слова: комбіновані таблетки, гостра токсичність, карбамазепін, тіотріазолін.

UDC 616.8-009.86[615.212.3:615.065]-053

V. I. Opryshko, I. A. Mazur, K. O. Kravchenko

ACUTE TOXICITY OF A NEW COMBINED ANTI-CONVULSANT DRUG

In experiment on rats and mice the acute toxicity (intragastric introduction) of combined tablets of carbamazepine with tiotriazoline is studied, which belong to IV class of toxicity. The combined drug has smaller toxicity in comparison with a substance of carbamazepine at the expense of an antioxidant tiotriazoline.

Key words: the combined tablets, acute toxicity, carbamazepine, tiotriazoline.

УДК 616.379-008.9-056.7-092:591.2(076.5)

Л. М. Самохіна, канд. біол. наук

ЕЛАСТАЗИ ЗА УМОВ ШТУЧНОГО ГІПОМЕТАБОЛІЧНОГО СТАНУ

Державна установа «Інститут терапії імені Л. Т. Малої АМН України», Харків

Велике теоретичне і практичне значення в різних галузях медицини (хірургії, психіатрії, терапії) має дослідження та використання штучного гіпометаболічного стану (ШГМС),

яке включає спільну дію таких факторів, як холод, гіпоксія, гіперкапнія. За умов ШГМС без особливої шкоди для організму можна значно знизити інтенсивність метаболічних проце-

сів, зменшити навантаження на центральну нервову систему, дихання й інші функції організму, підвищити його стійкість до впливу багатьох негативних факторів, перш за все тканин-

ної гіпоксії, яка зазвичай є супровідною при різних видах патології.

Зменшення загального метаболізму, скорочення споживання кисню і збільшення його екстракції, тобто виникнення стану гібернації організму, супроводжуються різким зниженням серцевого викиду та системної доставки кисню, що є характерним для хронічної серцевої недостатності (ХСН) — патологічного стану, який вважають хворобою не тільки серця.

З розвитком ХСН активуються апоптогенні механізми, пов'язані з потраплянням у клітини протеолітичних ферментів, серед яких важливу роль відіграє еластаза (Ел) [1]. Цей фермент може мати різне походження: розрізняють серинову Ел гладком'язових клітин, нейтрофілів; металоеластазу макрофагів, або матричну металопротеазу 12; тіолову Ел ендотеліоцитів. За умов ХСН підвищується активність металоеластази (МЕл) у сироватці крові, що пов'язують із можливим розвитком деструктивних процесів, зумовлених участю макрофагів. У контролі надлишкової активності Ел бере участь α -1-інгібітор протеїназ (α -1-ІП), але його ресурсів для пригнічення МЕл за умов ХСН недостатньо. Роль еластаз, α -1-ІП у функціонуванні внутрішніх органів за умов ХСН і ШГМС не показано.

Відомо, що активація апоптогенних змін характерна для формування ШГМС і відновлення організму у природних гібернаторів — хом'яків [2]. За умов впливу холоду (одного з компонентів ШГМС) знижується активність серцевої та дихальної систем у природних гібернаторів (хом'яків), на відміну від негібернаторів (щурів) [3]. Видові особливості участі еластаз у формуванні ШГМС не досліджені.

Мета роботи — вивчити активність еластаз і α -1-ІП за умов ШГМС у хом'яків.

Матеріали та методи дослідження

У дорослих хом'яків-самців (віком (8 ± 2) міс.) ШГМС викликали взимку за методом Анджуца — Бахметьєва — Джайя таким чином: тварин тримали протягом 3 год у герметично закритій посудині (об'ємом 2 дм^3), яку поміщали в темну холодову камеру при температурі $3\text{--}5 \text{ }^\circ\text{C}$. За вказаних умов під впливом гіперкапнії, гіпоксії та низької температури середовища у тварин розвивається ШГМС, подібний за низкою фізіологічних показників (зниження температури тіла, різке уповільнення частоти серцевих скорочень, пригнічення біоелектричної активності мозку тощо) із природною гібернацією. Після розвитку ШГМС тварин виймали з посудини і переводили в умови з нормальним газовим складом повітря і температурою $22\text{--}24 \text{ }^\circ\text{C}$. Досліджено 4 групи тварин: контроль, ШГМС, через 2 та 24 год після ШГМС (ранній і пізній етапи відновлення); $n=5$ у кожній групі. Дослідження були проведені відповідно до загальних етичних принципів експериментів на тваринах, схвалених першим Національним конгресом з біоетики (17–20 вересня 2001 р., Київ, Україна).

Тварин декапітували. У без'ядерних фракціях гомогенатів тканин кори мозку (КМ), гіпоталамуса, мозочка, стовбура мозку (СМ), легень, серця, печінки і нирок визначали активність Ел (загальна активність), активність ендотеліальної Ел (ЕЕл), МЕл й еластазоінгібіторну активність (ЕІА) α -1-ІП високочутливим ($10^{-10}\text{--}10^{-12}$ ОД/мг білка в 1 мл) ферментативним методом [1; 4; 5]. Результати виражали в одиницях дії на міліграм білка.

У дослідженнях використовували пероксидазу хрому, фенілсульфонілфлюорид, моноїодацетат фірми "ICN" (США), Ala-Ala фірми Fluka (Німеччина), Ел, етилендіамінтетрааце-

тат, полістиролові плашки стріпові (Росія) та фотометр-аналізатор імуноферментний Human reader N 2106-1709 фірми "Human" (Німеччина). Статистичну обробку отриманих даних проводили за методом Стьюдента — Фішера з використанням програмного забезпечення Excel.

Результати дослідження та їх обговорення

Відзначено, що у групі контролю активність еластаз в окремих тканинах відносно більша за рівнем: усі досліджені показники еластаз показали високу активність у КМ, крім того активність Ел виявилася підвищеною в нирках і мозочку, МЕл — у печінці (таблиця). Це вказує на можливу локальну активність реакцій лімітованого протеолізу, враховуючи функцію Ел збільшувати каталітичну здатність інших протеолітичних ферментів [6]. Вихідний рівень ЕІА α -1-ІП (у групі контролю) також відрізняється активністю в серці та печінці, що свідчить про природну захищеність цих органів від надлишкової активації еластаз.

Виявлено, що під впливом ШГМС активність еластаз у КМ знижується і не відновлюється за 2 та 24 год (див. таблицю). Це вказує на її витрачання або руйнацію і стійкість локального впливу факторів ШГМС. Відзначено відмінність характеру змін загальної активності Ел від змін рівнів ЕЕл і МЕл (окрім КМ), що свідчить про значний внесок у прояв загальної активності саме серинової Ел (нейтрофілів, гладком'язових клітин).

Показано, що за умов ШГМС активність Ел суттєво зростає порівняно з контролем у гіпоталамусі, легенях і незначно — у СМ, серці. Активація Ел може бути зумовлена розвитком оксидативного стресу, локальним ушкодженням клітинного гомеостазу, індукованими гіпотермічною складовою ШГМС [5; 7]. За оксидативного стресу відбувається активація нейтрофілів, здатних вивільняти се-

**Активність еластази й еластазоінгібіторна активність
α-1-інгібітора протеїназ за умов штучного гіпометаболічного стану
у хом'яків, ОД/мг білка, n=5 у кожній групі**

Досліджені зразки	Контроль	ШГМС	2 год відновлення	24 год відновлення
Активність еластази				
КМ	0,0028±0,0007	0,00020±0,00003*	0,00019±0,00004*	0,00024±0,00004*
Гіпоталамус	0,00020±0,00006	0,0005±0,0001*	0,00019±0,00006#	—
Мозочок	0,0007±0,0002	0,0006±0,0002	0,00020±0,00006	0,00025±0,00002
СМ	0,00020±0,00006	0,0005±0,0001	0,00022±0,00004	0,00045±0,00015
Легені	0,00010±0,00002	0,00045±0,00007*	0,00054±0,00017*	0,00055±0,00009*
Серце	0,00020±0,00007	0,0006±0,0002	0,00029±0,00008	0,00024±0,00005
Печінка	0,0003±0,0001	0,0005±0,0001	0,00024±0,00003	0,0005±0,0001
Нирки	0,0009±0,0003	0,00046±0,00012	0,00021±0,00001*	0,00017±0,00001*
Активність ендотеліальної еластази				
КМ	0,0020±0,0006	0,00057±0,00012*	0,00062±0,00014*	0,00051±0,00012*
Гіпоталамус	0,0005±0,0001	0,0004±0,0001	0,00057±0,00019	0,010±0,003#
Мозочок	0,0005±0,0001	0,0012±0,0002*	0,00093±0,00031	0,00074±0,00020
СМ	0,0008±0,0002	0,0006±0,0002	0,0012±0,0004	0,00054±0,00017
Легені	0,0005±0,0002	0,00077±0,00025	0,00061±0,00017	0,00123±0,00019*
Серце	0,0005±0,0001	0,00022±0,00007	0,00041±0,00012	0,00067±0,00007
Печінка	0,0004±0,0001	0,0006±0,0001	0,0004±0,0001	0,0005±0,0001
Нирки	0,0006±0,0002	0,0010±0,0003	0,0006±0,0002	0,0005±0,0001
Активність металоеластази				
КМ	0,0017±0,0005	0,00056±0,00015*	0,00044±0,00011*	0,00041±0,00007*
Гіпоталамус	0,00020±0,00003	0,0006±0,0001*	0,00046±0,00015	0,005±0,001**
Мозочок	0,0006±0,0002	0,0006±0,0001	0,00036±0,00010	0,00010±0,00003**
СМ	0,00020±0,00006	0,0034±0,0011*	0,00037±0,00012#	0,00032±0,00008#
Легені	0,0004±0,0001	0,0005±0,0001	0,0006±0,0002	0,0006±0,0001
Серце	0,0006±0,0002	0,0015±0,0005*	0,00019±0,00006#	0,00097±0,00031
Печінка	0,0018±0,0006	0,0011±0,0003	0,0014±0,0004	0,0017±0,0005
Нирки	0,0007±0,0002	0,0020±0,0006	0,0018±0,0006	0,0015±0,0005
Еластазоінгібіторна активність α-1-інгібітора протеїназ				
КМ	1,259±0,285	1,327±0,381	1,337±0,376	1,350±0,382
Гіпоталамус	0,932±0,018	2,43±0,81	0,95±0,01	—
Мозочок	0,942±0,015	0,8±0,2	1,469±0,409	1,450±0,382
СМ	0,940±0,024	2,404±0,063	1,458±0,318	1,701±0,561
Легені	1,370±0,375	1,738±0,435	1,371±0,376	1,365±0,376
Серце	2,269±0,302	1,74±0,43	1,322±0,386	1,728±0,432
Печінка	2,292±0,301	1,729±0,431	1,367±0,377	1,492±0,401
Нирки	1,277±0,303	1,739±0,435	1,347±0,363	1,744±0,434

Примітка. * — вірогідні відмінності порівняно з контролем; # — вірогідні відмінності порівняно з ШГМС (P<0,05).

ринову Ел разом із вільними радикалами та іншими ферментами [5]. Активація еластази може призводити до деструктивних змін тканин. Проте індукція активних форм кисню, обумовлена розвитком гіпоксії / оксигенації, призводить не тільки до ураження клітини, але і запускає каскад внутрішньоклітинних перебудов [8]. Гіпоксію вва-

жають фактором, дія якого на клітини за певних умов сприяє формуванню довготривалої адаптації до дефіциту кисню. Відсутність зростання активності Ел в мозочку та зниження у КМ, в нирках пов'язані, швидше за все, з більш високим вихідним рівнем вказаного показника в нормі порівняно з іншими тканинами.

Активність Ел залишається підвищеною через 2 год відновлення в легенях, але зниженою у КМ. Крім того, спостерігається зниження її активності в нирках порівняно з контролем і в гіпоталамусі — порівняно із ШГМС. За 24 год відновлення характер змін, порівняно із 2 год, не змінюється. Слід зазначити, що дані активності Ел у гіпо-

таламусі через 24 год відновлення відсутні. Виразність і стійкість зростання активності Ел у легенях вказує на можливість суттєвого ушкодження під впливом ШГМС саме цього органа.

Активність ЕЕл за ШГМС знижується, як уже було зазначено, у КМ, зростає в мозочку і це зростання нормалізується за 2 год відновлення. Зниження активності ЕЕл за умов ШГМС вказує на її витрачання на фоні відсутності локального вивільнення. Зростання активності ЕЕл за ШГМС у мозочку виявлено на фоні відсутності змін активності Ел (серинової), і таким чином можна свідчити, що саме вказана еластаза локально активує реакції лімітованого протеолізу та/або розвиток деструктивних процесів. Активність ЕЕл, як і Ел нейтрофілів, може бути зумовлена її участю у формуванні оксидативного ушкодження тканин. Зростання активності ЕЕл відзначено і через 24 год у гіпоталамусі (порівняно із ШГМС) і легенях (порівняно з контролем), що може свідчити про активність у цих органах деструктивних процесів на пізньому етапі відновлення. Сприяння ЕЕл активності деструктивних процесів у тканинах мозку може бути зумовлено тим, що розвиток гіпоксії призводить до порушення цитоскелету ендотеліальних клітин мікросудин мозку, дисфункції бар'єру «кров — мозок». А розвиток деструктивних процесів у легенях на пізньому етапі відновлення може зумовлювати зменшення легеневого судинного ремоделювання, яке виникає внаслідок дії гіперкапнії та гіпоксії [9].

Розвиток ШГМС призводить до зростання активності МЕл у гіпоталамусі, СМ, серці, що може свідчити про локальну активацію макрофагів, зумовлювати розвиток деструктивних процесів, безпосередньо впливати на зниження інтенсивності обмінних процесів у організмі. Слід звернути особливу

увагу на те, що зміни активності МЕл у серці більш значні, порівняно з іншими еластазами, і це збігається з даними, отриманими при вивченні патогенетичних шляхів розвитку ХСН [1]. Саме гіпоксична складова ШГМС може призводити до активації апоптогенних механізмів, пов'язаних зі стимулюванням залучення до клітин протеолітичних ферментів, серед яких важливу роль відіграє Ел макрофагального походження. Зростання активності МЕл у серці за умов ШГМС може бути наслідком патофізіологічних змін, які призводять до зниження скоротливої здатності міокарда, дегенерації кардіоміоцитів та їхнього апоптозу [10].

Через 2 год відновлення активність МЕл знижується у СМ, серці, порівняно із ШГМС, що може вказувати на нормалізацію їх функціонування. Через 24 год відновлення активність МЕл зростає суттєво у гіпоталамусі, знижується у мозочку і залишається зниженою, порівняно із ШГМС, у СМ. Вказані зміни у гіпоталамусі можуть призводити до порушення регулювання енергетичного балансу, мінерального, білкового, вуглеводного або ліпідного обміну. Це свідчить про недостатній термін для відновлення організму і може зумовлювати розвиток деструктивних процесів.

Суттєво не змінюється ЕІА α -1-ІП, але за умов ШГМС можна відзначити тенденцію до її зростання порівняно з контролем у СМ і меншою мірою — у гіпоталамусі, що вказує на незначну участь даного інгібітора у забезпеченні захищеності цих тканин мозку від надлишкової активності Ел. Такий незначний характер змін ЕІА α -1-ІП пов'язаний, напевно, з тим фактом, що більша частка активності цього інгібітора припадає на пригнічення трипсину, а не Ел. За 2 і 24 год відновлення відзначені тенденції не прослідковуються, що вказує на відсутність участі α -1-ІП у регуляції активності Ел і може свід-

чити про розвиток деструктивних процесів. Слід зазначити, що за 24 год у гіпоталамусі ЕІА α -1-ІП не досліджена.

Необхідно також взяти до уваги відсутність суттєвих змін досліджуваних показників у печінці. Це може бути зумовлено тим, що печінка є основним джерелом інгібіторів протеїназ, у тому числі не тільки α -1-ІП, але й α -2-макроглобуліну, який здатен пригнічувати активність Ел.

Висновки

Розвиток ШГМС у хом'яків, згідно з методом Анджуса — Бахметьєва — Джайя, приводить до суттєвого зростання активності Ел у гіпоталамусі, легенях, ЕЕл — у мозочку, МЕл — у гіпоталамусі, СМ, серці, і ці зміни не повністю нормалізуються на ранньому та пізньому етапі відновлення. Штучний гіпометаболічний стан призводить до зниження активності Ел у КМ, яка не відновлюється при поверненні тварин у нормальні умови. Активність Ел практично не змінюється за умов ШГМС у печінці та нирках, але відновлення організму після ШГМС призводить до зниження рівня Ел у нирках.

ЛІТЕРАТУРА

1. Самохіна Л. М. Еластази та їх інгібітори при серцевій недостатності / Л. М. Самохіна, Л. Б. Ушкварок // Здобутки клінічної та експериментальної медицини : зб. матер. конф., 8 червня 2007 р. — Тернопіль, 2007. — С. 45-48.
2. Самохіна Л. М. Хімаза, тонін та кальпаїни за умов гіпометаболічного стану / Л. М. Самохіна, В. В. Ломако, О. В. Шило // Щорічні терапевтичні читання: терапевтичні та клінічні аспекти діагностики та лікування внутрішніх хвороб : матеріали наук.-практ. конф., 17–18 квітня 2008 р. — Х., 2008. — С. 166.
3. Deveci D. Effects of acute and chronic cooling on cardiorespiratory depression in rodents / D. Deveci, S. Eginton // J. Physiol. Sci. — 2007. — Vol. 57, № 1. — P. 73-79.
4. Пат. № 45068А, Україна, МПК G01N33/48, A61B19/02 Набір для визначення активності ендотеліальної еластази в біологічних рідинях / Само-

хіна Л. М., Максимова Н. А. — 2002, Бюл. № 3.

5. Самохіна Л. М. Химіза, тонин і еластаза у крыс при окислителъном стрессе, вызванном введеніем хлорида кобальта / Л. М. Самохіна, А. А. Самохін // Український біохімічний журнал. — 2001. — Т. 73, № 5. — С. 47-51.

6. Neutrophil-derived serine proteinases enhance membrane type-1 matrix metalloproteinase-dependent tumor cell invasion. / P. Shamamian, B. J. Pockock, J. D. Schwarts [et al.] // Surge-

ry. — 2000. — Vol. 127, N 2. — P. 142-147.

7. Blagojević D. P. Antioxidant systems in supporting environmental and programmed adaptations to low temperatures / D. P. Blagojević // Cryo Letters. — 2007. — Vol. 28, N 3. — P. 137-150.

8. Гончар О. О. Адаптація глутатионової системи серця шурів до дії гострого стресу під впливом різних режимів гіпоксичних тренувань / О. О. Гончар, І. М. Маньковська // Український біохімічний журнал. — 2007. — Т. 79. — № 3. — С. 79-85.

9. Protein remodeling of extracellular matrix in rat myocardium during four-day hypoxia: the effect of concurrent hypercapnia / J. Kukacka, J. Bibova, H. Ruskoaho, V. Pelouch // Gen. Physiol. Biophys. — 2007. — Vol. 26, N 2. — P. 133-142.

10. Кияк Ю. Г. Гібернація міокарда у разі гострого інфаркту міокарда: клініко-функціональні прояви та ультраструктурні зміни / Ю. Г. Кияк, Г. В. Чигрян // Кровообіг та гемостаз. — 2007. — № 3. — С. 33-38.

УДК 616.379-008.9-056.7-092:591.2(076.5)

Л. М. Самохіна

ЕЛАСТАЗИ ЗА УМОВ ШТУЧНОГО ГІПОМЕТАБОЛІЧНОГО СТАНУ

Розвиток штучного гіпометаболічного стану у дорослих хом'яків-самців згідно з методом Анджуса — Бахметьєва — Джайя приводить до змін активності еластаз, які не повністю нормалізуються на етапі відновлення.

Ключові слова: еластаза, ендотеліальна еластаза, металоеластаза, α -1-інгібітор протеїназ, штучний гіпометаболічний стан.

UDC 616.379-008.9-056.7-092:591.2(076.5)

L. M. Samokhina

ELASTASES AT THE ARTIFICIAL HYPOMETABOLIC STATE

The artificial hypometabolic state development at adult hamsters-males causes changes of elastases activities, which are not fully normalized on the restorations.

Key words: elastase, endothelial elastase, metalloelastase, α -1-proteinase inhibitor, the artificial hypometabolic state.

УДК 612.821.6

Г. О. Фролова

ОЦІНКА ЗМІНИ ПОВЕДІНКОВИХ ХАРАКТЕРИСТИК БІЛИХ ЩУРІВ В УМОВАХ ТЕСТУ «ДІРЯВЕ ПОЛЕ» ПІД ДІЄЮ ЕМОЦІЙНОГО СТРЕСУ РІЗНОГО ГЕНЕЗУ

Донецький національний університет

Стрес-реакція у широкому значенні даного терміну включає весь набір щодо стандартних, стереотипних, генетично закріплених процесів, які відбуваються на клітинному, тканинному та системному рівнях. Серед величезної кількості факторів, здатних викликати стрес-реакцію організму, особливе значення мають стимули та ситуації, що провокують емоційний стрес. Виділяють категорію стресів, діючих психогенно, що викликають емоційно-психічні реакції, які є джерелом подальших стрес-реакцій. Нервові механізми емоційного напруження привертають увагу багатьох дослідників [4; 7].

У вивченні проблем психічних патологічних станів велике значення мають дослідження на тваринах. Окрема увага у таких дослідженнях приділяється поведінці тварин, що перебувають на межі норми й патології. Адже розуміння того, як поведуться хворі тварини, на яких діє стрес, багато важить для розуміння того, як поведуться у подібних ситуаціях люди. У тварин необразне відбиття внутрішніх станів відразу виступає в мотивованій формі, створюючи континуум «суб'єктивний стан — дія», що дозволяє достатньо об'єктивно оцінювати результат емоціогенної дії за модифікацією запрогра-

мованої поведінки, тимчасом як у людини цей континуум дисоціюється, суб'єктивний стан може втрачати мотиваційний характер і набувати розумової інтерпретації [3; 5].

Раніше було показано [2; 8; 10], що низка вегетативних показників організму пов'язана із типом вищої нервової діяльності, проте дослідження у цій галузі далеко не завершені. Одним із перспективних шляхів експериментального дослідження цього питання є моделювання емоційного стресу різними способами. У новітніх нейроетіологічних дослідженнях використовують різні тести, засновані на вивченні поведінки тварини,

поміщеної в незнайому обстановку. Найбільш зручними є такі тести, як «відкрите поле», «підведений хрестоподібний лабіринт» і «діряве поле» (ніркова камера).

Мета роботи — визначити вплив емоційного стресу на популяцію тварин та встановити напрям і ступінь зміни профілів тривожності у популяції самок і самців лабораторних щурів, що виникають під дією емоційного стресу.

Матеріали та методи дослідження

Експерименти проводилися на білих безпородних щурах (17 самців і 19 самок) масою 220–250 г. Їжа та вода були без обмежень. Виявлення рівня тривожності здійснювалося за стандартною методикою в умовах тесту «діряве поле». Модель ніркової камери відрізняється від інших наявністю отворів досить великих, щоб тварини могли просунути в них мордочки, що дозволяє виявити такий специфічний компонент поведінки, як заглядання в нірки. Дослідження отворів у підлозі можна розглядати як залучення уваги до конкретного, такого що має біологічне значення об'єкта. Застосовуючи факторний аналіз до спонтанної поведінки щурів у різних модифікаціях «дірявого поля», було показано, що рухова активність (РА), яка визначається шляхом підрахунку кількості перетнутих квадратів, і дослідницька активність (ДА) — сумарна кількість стійок і заглядань в отвори — є двома незалежними факторами [1; 6; 9].

Упродовж 4 хв реєструвалися РА й ДА. До популяцій, що вивчаються, були застосовані дві моделі стресу — соціальна ізоляція (СІ) та іммобілізація (ІМ). Соціальна ізоляція відтворювалася шляхом розміщення експериментальної тварини на 72 год до окремої клітки зі стандартними умовами утримання. На третю добу щур піддавався тестуванню в умовах «дірявого поля», після чого тварину по-

вертали до загальної клітки. Через 10 діб цю тварину піддавали ІМ-стресу, який моделювали розміщенням щура на 3 год потягом 5 діб в індивідуальні пластмасові клітки-пенали, після чого на 5-ту добу тварину тестували.

Після застосування моделей емоційного стресу оцінювався ступінь стійкості тварин до їх дії. За вираженням ступеня зміни РА й ДА щурів розділили на стійких (С) і нестійких (НС) до дії емоційного стресу, а також депресивних (Д). Стійкими вважалися тварини, поведінка яких після дії емоційного стресу не виявила вірогідних змін порівняно зі значеннями у контролі. До НС зарахували тих тварин, РА й ДА яких значно знизили порівняно з показниками у контрольних дослідженнях. Депресивними вважалися ті тварини, поведінка яких мала риси депресії — поведінковий дефіцит, зниження показників рухової та дослідницької активності у 2,5 рази і більше.

Отримані дані обробляли загальноприйнятими методами статистики з використанням непараметричного критерію Вілкоксона для оцінки вірогідності результатів.

Результати дослідження та їх обговорення

Виходячи з даних літератури [5], можна вважати, що тварини з високою спонтанною РА відрізняються від щурів із низькою вираженістю цього показника більшою ДА й орієнтов-

ною активністю, а значить, і меншим рівнем тривожності. За допомогою кластерного аналізу РА й ДА досліджуваних тварин вони були розділені на групи з різним рівнем тривожності за умов двох моделей емоційного стресу (табл. 1). Низька тривожність була виявлена 3 (17,7 %) самцями і 6 (31,6 %) самками. Кількість тварин, що утворили групу з середнім рівнем тривожності, у самців становила 11 (64,7 % від усієї популяції), у самок — 8 (42,1 % популяції). Група тварин із високим рівнем тривожності представлена 5 самками та 3 самцями (26,3 і 17,7 % відповідно).

Після застосування означених моделей емоційного стресу до популяцій тварин були встановлені такі закономірності. У тварин із низьким рівнем тривожності не зареєстровано суттєвих змін у РА та ДА після застосування моделі СІ, тобто вони виявили стійкість до дії цієї моделі.

Група високотривожних тварин у більшості випадків виявила поведінковий дефіцит, який є ознакою розвитку психічної депресії, розгорнутої на фоні дії емоційного стресу. Дослідницька активність цих тварин знизилася у 2,7 разу у самок і в 3,4 разу у самців і становила 3,4 та 0,7 поведінкових актів (п. а.) відповідно порівняно з середньовибірковими показниками контролю ($P_w < 0,01$). Вірогідна відмінність змін РА була виявлена у самців, яка становила 0,7 перетнутих квадрата ($P_w < 0,01$) піс-

Таблиця 1

Розподіл експериментальних тварин за рівнями стійкості до емоційного стресу

Рівень тривожності у контролі	Модель емоційного стресу	Самки			Самці		
		Д	НС	С	Д	НС	С
Низька тривожність	СІ	0	1	5	0	1	2
	ІМ	0	3	3	0	1	2
Середня тривожність	СІ	2	1	5	2	3	6
	ІМ	2	3	3	4	3	4
Висока тривожність	СІ	4	1	0	2	1	0
	ІМ	4	1	0	3	0	0

Розподіл популяцій самців і самок згідно з їхньою реакцією на дію моделей емоційного стресу

Група тварин	Самки, частка від популяції, %		Самці, частка від популяції, %	
	Соціальна ізоляція	Імобілізація	Соціальна ізоляція	Імобілізація
Сстійкі тварини	52,6	31,6	47,1	35,3
Тварини з рисами депресії	31,6	31,6	23,5	41,2
Нестійкі тварини	15,8	36,8	29,4	23,5

ля СІ. У самок вірогідних змін за цими показниками виявлено не було.

Стосовно субпопуляції з середньою тривожністю, то в переважній більшості (62,5 % самок і 54,5 % самців) тварини виявили стійкість до дії СІ. Щурів, що виявили ознаки розгорнення психічної депресії, виявилося більше серед самок (25 % середньотривожних тварин). Середньовибіркові показники РА й ДА у них знизились у 4 та 6,8 разу відповідно і становили 1,9 п. а. ($P_w < 0,05$) та 3,3 п. а. ($P_w < 0,01$). У самців вірогідно знизився лише середньовибірковий показник РА, який становив 4,8 перетнутих квадрата ($P_w < 0,01$). Інші тварини цієї субпопуляції показали нестійкість до дії СІ, на що вказують зміни показників рухової та дослідницької активності у самок у 2,1 ($P_w < 0,01$) і 1,9 разу ($P_w < 0,05$) відповідно; у самців середньовибірковий показник РА дорівнював 2,9 п. а. ($P_w < 0,01$), що менше, порівняно з контролем, у 2,3 разу; ДА знизилася у 2,2 разу і становила 8 п. а. ($P_w < 0,05$). Таким чином, частка стрес-реактивних (тобто нестійких і щурів, які продемонстрували риси психічної депресії) тварин сягала 37,5 і 45,5 % субпопуляції самок і самців відповідно.

Імобілізаційна модель емоційного стресу виявила аналогічні тенденції в реакції тварин на її дію: низькотривожні тварини у контролі не показали вірогідних змін у показниках РА та ДА; щури з високим рівнем тривожності зазнали поглиблення процесу розвитку психічної депресії, на що вказують значні зниження середньовибіркових показників РА у самок у 2,7 разу ($P_w < 0,01$), та у показниках ДА самок, які становили 2,5 п. а. ($P_w < 0,01$) після ІМ. Стосовно реакції субпопуляції з середньою тривожністю слід зазначити, що частка стрес-резистентних самок знизилася до 37,5 %, а самців — до 36,4 % від субпопуляції, а кількість стрес-реактивних щурів стано-

вила 62,5 і 63,6 % середньотривожних самок і самців відповідно. Підвищення частки останніх відбувалося за рахунок збільшення кількості особин, які продемонстрували наявність психічної депресії (25 % субпопуляції самок і 36,4 % — самців).

На загальнопопуляційному рівні виявилось, що частка стрес-резистентних тварин до дії СІ виявилася більшою серед самок на 5,5 % (табл. 2). Це можна пояснити тим, що серед самців є складні ієрархічні відносини всередині сім'ї, а їх порушення через відрив від групи, в який утримувалася тварина, викликають розгорнення стресу.

Висновки

В отриманих результатах спостерігаються такі тенденції: тварини, зараховані до групи з низьким рівнем тривожності, виявилися стійкими до дії соціальної ізоляції та імобілізації; депресивною поведінкою характеризувалися щури, які у контрольному тестуванні показали високий рівень тривожності. У групі тварин із середнім рівнем тривожності спостерігається дисоціація на стійких, нестійких і депресивних особин. Таким чином, під дією емоційного стресу психодинамічний профіль популяції змінюється односпрямовано — частка депресивних і сприйнятливих до стресора тварин зростає, а частка резистентних — знижується.

ЛІТЕРАТУРА

1. Балакирева Г. А. Популяционная оценка предрасположенности белых крыс к стрессу в тесте «проды-

рявленное поле» / Г. А. Балакирева // Вісник Донецького університету. — 2005. — № 2. — С. 286-289.

2. Ватаева Л. А. Возрастные изменения уровня тревожности у самцов и самок крыс при тесте приподнятого крестообразного лабиринта / Л. А. Ватаева // Журнал эвол. биохим. и физиол. — 2003. — Т. 39. — № 4. — С. 379-383.

3. Ведяев Ф. П. Модели и механизмы эмоциональных стрессов / Ф. П. Ведяев, Т. М. Воробьева. — К. : Здоров'я. 1983.

4. Вербицкая Л. В. Воздействие бенз(а)пирена на показатели иммунного статуса у мышей с тревожно-депрессивным синдромом / Л. В. Вербицкая // Бюллетень эксперим. биол. мед. — 2005. — Т. 140, № 7. — С. 81-84.

5. Досенко В. Е. Протеасомальная активность в синапсоматах из структур головного мозга крыс, подвергнутых длительному иммобилизационному стрессу / В. Е. Досенко, И. М. Прудников // Нейрофизиология. — 2004. — Т. 36, № 2. — С. 121-136.

6. Калугев А. В. Стресс, тревожность и поведение / А. В. Калугев. — К. : CSF, 1998. — 98 с.

7. Саркисов К. Ю. Влияние субстанции Р на поведенческие показатели в тестах «открытого поля» и «вынужденного плавания» у крыс с разным типом поведения / К. Ю. Саркисов, М. А. Куликов, И. А. Коломейцева // Бюллетень эксперим. биол. мед. — 1996. — № 3. — С. 244-247.

8. Шеверева В. М. Особенности формирования и обратимости эмоциональных нарушений у крыс при нейрогенном стрессе / В. М. Шеверева // Нейрофизиология. — 2003. — Т. 35, № 2. — С. 147-158.

9. Jackson H. C. Effects of benzodiazepine receptor inverse agonists on locomotor activity and exploration in mice / H. C. Jackson, D. J. Nutt // Eur. J. Pharmacol. — 1992. — Vol. 221. — P. 199-203.

10. Kelley A. E. Exploration and its measurement — a psychopharmacological perspective / A. E. Kelley, M. Cadot // Psychopharmacology. — 2003. — Vol. 13. — P. 95-144.

ОЦІНКА ЗМІНИ ПОВЕДІНКОВИХ ХАРАКТЕРИСТИК БІЛИХ ЩУРІВ В УМОВАХ ТЕСТУ «ДІРЯВЕ ПОЛЕ» ПІД ДІЄЮ ЕМОЦІЙНОГО СТРЕСУ РІЗНОГО ГЕНЕЗУ

Представлено результати комплексного психогенетичного дослідження механізмів індукції психічної (поведінкової) депресії на фоні емоційного стресу різної етіології (соціальної ізоляції — 72 год та іммобілізації — 3 год протягом 5 діб). Згідно з реакцією популяції на дію емоційного стресу, у групі тварин із середнім рівнем тривожності спостерігається дисоціація на стійких, нестійких і таких, що проявили риси депресії. У групі з високим рівнем тривожності переважають тварини, що проявили риси депресії у відповідь на дію емоційного стресу; низькотривожні тварини проявили стійкість до дії обох моделей. Отримані дані поведінкових досліджень свідчать про більшу «жорсткість» для експериментальних тварин моделі іммобілізації, ніж соціальної ізоляції.

Ключові слова: депресія, емоційний стрес, тривожність, рухова активність, дослідницька активність.

EVALUATION OF CHANGES IN BEHAVIORAL CHARACTERISTICS OF EXPERIMENTAL RATS IN "HOLE BOARD" TEST UNDER THE INFLUENCE OF DIFFERENT GENESIS EMOTIONAL STRESS

The data of a complex psychogenetic study are given devoted to investigation of mechanisms of psychological (behavioral) depression developing under the action of emotional stress of different genesis (two conventional models — 72 hrs social isolation and 3 hrs during each of 5 days immobilization were applied). In response to the stress stimuli action rat population was subdivided into high, middle and low anxiety level subgroups (HAL, MAL and LAL, correspondently). Under emotional stress of both mentioned models MAL-animals demonstrated quite opposite responses: keep resistant, become labile and fall depressive. The obtained results testify to greater "ruthlessness" for the immobilization model than for social isolation.

Key words: depression, emotional stress, anxiety, motor activity, explorative activity.

УДК 616-002.5-022.7:579.873.21]-0.8

М. М. Чеснокова

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ПРИ ІНФІКУВАННІ ШТАМАМИ *M. TUBERCULOSIS* РОДИНИ BEIJING

Одеський державний медичний університет

Впровадження сучасних методів генотипування в молекулярну епідеміологію туберкульозу надає нових можливостей для оцінки асоціації між належністю штамів *M. tuberculosis* до певних генетичних родин і перебігом захворювання [1].

Штами *M. tuberculosis* поділяють на три принципові генетичні групи, базуючись на специфічному патерні однонуклеотидного поліморфізму (SNPs): у кодоні 463, кодоні гена *katG* (кодує каталазу/пероксидазу) та в кодоні 95 гена *gyrA* (кодує субодиницю А ДНК-гірази) [2]. Однак ступінь кореляції між генотипом штаму та патогенезом захворювання, клінічними проявами й епідеміологічними характеристиками у значній мірі залишається не з'ясованою та є перспективним напрямком сучасних досліджень. З цієї точки зору, багато уваги приділя-

ється вивченню штамів родини *M. tuberculosis* Beijing. Значне розповсюдження штамів родини Beijing у різних географічних регіонах і виявлення цього штаму при спалахах туберкульозу з більшою частотою, ніж інших родин [3], особливо у разі підвищеної резистентності збудника, дозволяє передбачати, що ці штамви мають селективну перевагу порівняно з іншими родинами *M. tuberculosis*. Генетично зумовлені фактори вірулентності та трансмісивності збудника впливають на взаємодію з імунною системою хазяїна і патогенез захворювання. Так, виявлено, що один із штамів родини Beijing (штам 210) здатний до більш швидкого розмноження в макрофагах порівняно з ізолятами інших штамів [4]. Лабораторні дослідження на мишах виявили знижений рівень цитокінів зі зниженням Th1 імун-

ної відповіді [5]. Інфікування штамви родини Beijing асоціюється з невдалим лікуванням і рецидивами туберкульозу [6; 7], втричі вищим ризиком розвитку позалегенового туберкульозу [8]. З другого боку, не знайдено відмінностей між рентгенологічною картиною у хворих, інфікованих штамви родини Beijing, і штамви інших родин [9], а дані стосовно наявності та тривалості гарячки у хворих є суперечливими [10; 11].

Суперечливими також є дані про асоціацію з резистентністю до певних протитуберкульозних препаратів і мультирезистентністю [12; 13], що може пояснюватися наявністю в родині генетичних субпопуляцій, специфічних для певних географічних регіонів. Сьогодні немає доказів про те, що штамви родини W-Beijing є гіпермутабельними чи мають унікальні механізми

захисту проти специфічної терапії. Потребує уважного вивчення питання, чи дійсно і до якого ступеня штами генотипу Beijing мають селективну перевагу над штамми інших родин щодо здатності захисту від імунної системи хазяїна. Якщо припустити, що цей штам є новим етапом еволюціонування *M. tuberculosis*, то він може стати серйозною проблемою в лікуванні туберкульозу та контролю за ним.

В Україні широкомасштабні дослідження розповсюдження й епідеміологічних характеристик штаму *M. tuberculosis* родини Beijing майже не проводились і представлені поодинокими науковими роботами [14; 15], присвяченими, у першу чергу, молекулярно-генетичним особливостям штамів та асоціації з лікарською стійкістю.

Метою нашого дослідження було проаналізувати асоціацію між належністю збудника до родини Beijing або інших родин і деякими особливостями перебігу захворювання.

Матеріали та методи дослідження

До участі у дослідженні були залучені всі дорослі, хворі на легеневий туберкульоз (n=320), які звернулися до поліклінічного відділення Одеського обласного протитуберкульозного диспансеру протягом січня — червня 2005 р. Діагноз легеневого туберкульозу був встановлений на підставі клінічного, бактеріологічного та рентгенологічного дослідження. Дані стосовно віку, статі, перебування у місцях позбавлення волі, ВІЛ-інфікованості, особливостей перебігу туберкульозного процесу були отримані при аналізі історій хвороб.

Культури *M. tuberculosis* було отримано від 112 (35 %) пацієнтів. Посів, культивування, ідентифікація та визначення чутливості мікобактерій до протитуберкульозних препаратів

були проведені у бактеріологічних лабораторіях Одеського протитуберкульозного диспансеру та Одеської клінічної туберкульозної лікарні згідно з наказом МОЗ України № 45 від 06.02.02 р. Дослідження медикаментозної резистентності до рифампіцину й ізоніазиду здійснювалися з використанням методу абсолютних концентрацій на щільному живильному середовищі Левенштейна — Йенсена у відповідності до зазначеного наказу.

Виявлення штамів родини Beijing проводилося за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) за наявності IS6110 інсерції у міжгенній *dnaA-dnaD* ділянці [16]. Для проведення ПЛР-реакції були використані праймери до регіону A1 *dnaA-dnaD* ділянки (прямий 5'CGCATCCGTCAGCGCTC-CAA та зворотний 5'GCCAAC-TCTTGTCGTAGCCGC), суміш для ПЛР, що містить 10 мМ Tris-Cl (pH 8,3); 50 мМ KCl; 1,5 мМ MgCl₂; 0,2 мМ dNTP (по 200 μМ кожного); 1 μМ праймера (кожного), 1U Taq-полімерази та по 2,5 μл досліджуваної ДНК. Об'єм реакційної суміші становив 30 мкл. За таким температурним режимом проводили ПЛР: 4 хв — 94 °С; 30 циклів — 30 с — 94 °С, 30 с — 60 °С і 2 хв при 72 °С; 7 хв — 72 °С. Продукт ампліфікації аналізували за допомогою електрофорезу в 1%-му агарозному гелі. За наяв-

ності інсерції розмір ампліфікованого продукту становив приблизно 2000 пар нуклеотидів (п. н.), що відповідало належності збудника до родини Beijing. За відсутності інсерції розмір ампліфікованого фрагменту дорівнював 537 п. н. (рисунок).

Було ампліфіковано ДНК ізолятів, отриманих від 110 хворих. Належність до родини Beijing виявлено у 33 (30 %) зразках. Належність ізоляту до інших родин *M. tuberculosis* визначено у 77 (70 %) випадках.

У досліджуваній групі не виявлено різниці щодо частоти інфікування збудниками родини Beijing у різних вікових групах. Серед чоловіків цей штам виявлявся дещо частіше, ніж серед жінок, але у попередніх дослідженнях в Одеському регіоні ця різниця була більш значною [14]. Генотип Beijing частіше виявлявся у групі хворих — мешканців Одеси (OR 4,29, CI 0,96–19,14), які перебували у місцях позбавлення волі та серед наркозалежних (OR 2,76, CI 0,94–8,14). Тим же часом, не виявилось значної різниці між інфікуванням *M. tuberculosis* родини Beijing та інших родин у групах хворих, що відмічають контакт із хворими на туберкульоз в анамнезі, курять, є ВІЛ-інфікованими (табл. 1).

Більшість обстежених (n=87), від яких були досліджені ізоляти *M. tuberculosis*, — хворі з вперше діагностованим тубер-

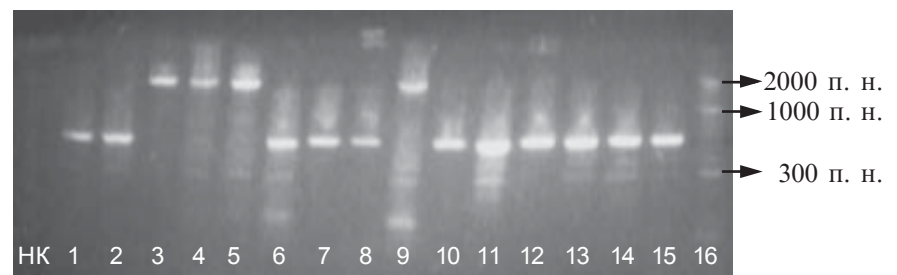


Рисунок. Електрофореграма зразків ДНК *M. tuberculosis*: на 3, 4, 5-й та 9-й доріжках ДНК ізолятів належать до родини Beijing; НК — негативний контроль; 16-та доріжка — маркер молекулярної маси; стрілками вказані розміри фрагментів 2000, 1000 і 300 пар нуклеотидів

Частота інфікування збудником родини *Beijing* у різних соціально-демографічних групах хворих

Категорія хворих	n (%)	Категорія хворих	n (%)	RR (95 % CI)
Чоловіки	28/90 (31)	Жінки	5/20 (25)	1,24 (0,55–2,82)
Перебування у місцях позбавлення волі	9/27 (33,3)	Не перебували в місцях позбавлення волі	18/83 (21,6)	1,49 (0,78–3,01)
Мешканці Одеси	5/8 (62,5)	Мешканці Одеської області	28/100 (28)	2,23 (1,20–4,16)
Контакт із хворими	14/47 (29,8)	Відсутність контакту	11/49 (22,4)	1,32 (0,67–2,62)
Вживання наркотиків	8/16 (50)	Не вживають наркотики	25/94 (32)	1,9 (1,04–3,41)
Зловживання алкоголем	5/27 (18,5)	Не зловживають алкоголем	28/73 (38,5)	2,07 (0,89–4,81)
Паління	26/82 (31,7)	Не курять	7/28 (25)	1,27 (0,62–2,59)
ВІЛ-інфіковані	5/15 (33,3)	Не інфіковані ВІЛ	28/95 (29,4)	1,1 (0,52–2,47)

кульозом (ВДТБ) легенів. Усі вони були включені до 1-ї клінічної категорії обліку (хворі на ВДТБ легенів із бактеріовиділенням, а також хворі на ВДТБ із поширеними та тяжкими формами легеневого чи позалегенового туберкульозу незалежно від бактеріовиділення).

Частина хворих (n=23) раніше лікувалися неефективно. Із них 8 зараховані до 2-ї клінічної категорії обліку (із рецидивом туберкульозу, вперше виявлені з неефективним лікуванням, а також хворі, що перервали прийом протитуберкульозних препаратів більше ніж на два місяці). Група 4-ї категорії обліку включала 15 хворих на хронічний туберкульоз, у яких після завершення повного повторного курсу терапії через два роки процес залишився активним. Для хворих із ВДТБ частота інфікування штамом *Beijing* становила 27,7 % (23/87) і 43,5 % (10/23) — для хворих, неефективно лікованих раніше (RR 1,6, CI 0,92–2,95).

Статистичний аналіз не виявив зв'язку між типом туберкульозного процесу, його формою і поширеністю, наявністю або відсутністю деструктивних процесів у легенях (табл. 2) та належністю збудника до родини *Beijing*. Отримані дані корелюють із результатами інших досліджень, у яких не виявлено різниці у рентгенологічній

картині легеневих змін у хворих, інфікованих штамми родини *Beijing* та інших родин [9]. Значною виявилася лише різниця між виявленням штамів родини *Beijing* у хворих із фіброзно-кавернозною формою туберкульозу, але ці дані потребують подальших досліджень у зв'язку з невеликою кількістю хво-

рих із такою формою захворювання у досліджуваній групі.

З метою вивчення асоціації між генотипом штаму мікобактерій та його лікарською стійкістю був проведений кореляційний аналіз між резистентністю до препаратів першого ряду та належністю штаму до родини *Beijing*. Чутливість до препа-

Таблиця 2

Характеристика туберкульозного процесу у хворих, інфікованих збудником родини *Beijing* та інших родин

Характер перебігу захворювання	Усього, n=110, абс. (%)	<i>Beijing</i> , n=33, абс. (%)	Інший, n=77, абс. (%)	RR (95 % CI)
Тип туберкульозного процесу				
ВДТБ	87 (79,1)	23 (69,7)	64 (83,1)	0,8 (0,66–1,07)
Раніше не ефективно ліковані:	23 (20,9)	10 (30,3)	13 (16,9)	1,8 (0,9–3,67)
РТБ	8 (7,3)	4 (12,1)	4 (5,2)	2,33 (0,62–8,77)
ХТБ	15 (13,6)	6 (18,2)	9 (11,7)	1,6 (0,6–4,0)
Клінічні форми				
Дисемінований	63 (57,2)	19 (57,6)	44 (57,1)	1,0 (0,7–1,4)
Інфільтративний	39 (35,5)	9 (27,3)	30 (39)	0,7 (0,38–1,7)
Фіброзно-кавернозний	6 (5,5)	4 (12,1)	2 (2,6)	4,7 (0,9–24,4)
Інші	2 (1,8)	1* (3)	1# (1,3)	
Наявність деструкції				
Наявні	83 (75,5)	28 (84,8)	65 (84,4)	1 (0,85–1,2)
Відсутні	17 (15,5)	5 (15,2)	12 (15,6)	
Поширеність процесу				
Одна легеня	25 (22,7)	8 (24,2)	17 (22,1)	1,1 (0,5–2,2)
Обидві легені	85 (77,3)	25 (75,8)	60 (77,9)	

Примітка. * — вогнищевий туберкульоз; # — казеозна пневмонія.

ратів першого ряду було визначено бактеріологічним методом абсолютних концентрацій в ізолятах, отриманих від 108 хворих; 26,9% ізолятів зберегли чутливість до всіх препаратів першого ряду. Лікарська стійкість у досліджуваній групі становила: до ізоніазиду — 40,7%; до рифампіцину — 55,6%; піразинаміду — 45,4%; стрептоміцину — 62,0%; етамбутолу — 32,4%. Резистентність більше ніж до одного препарату спостерігалася у 68,5%, у тому числі мультирезистентність (резистентність до рифампіцину та ізоніазиду) — у 31,5%. Одночасна резистентність до всіх протитуберкульозних препаратів першого ряду спостерігалася у 13,9%.

При аналізі лікарської стійкості у групі хворих, що не лікувалися раніше (первинна резистентність), та в групі хворих, які отримували протитуберкульозне лікування протягом більше ніж чотири тижні (вторинна резистентність), в останній групі виявлено збільшення частоти мультирезистентності та резистентності до всіх препаратів першого ряду серед ізолятів родини *Beijing* (табл. 3).

Аналіз результатів лікування під час перебування у стаціонарі проведений на підставі припинення бактеріовиділення та позитивної рентгенологічної динаміки. Аналіз проведено у 23 хворих, інфікованих збудником родини *Beijing*. За період стаціонарного лікування померло від туберкульозу 5 (21,8%) хворих. Припинення бактеріовиділення спостерігалася у 9 (39,1%) хворих, із них після перших 2 міс. інтенсивної фази лікування — у 6 (26,1%) хворих. Середня тривалість бактеріовиділення у цій групі становила 2,3 міс. У 9 (39,1%) хворих бактеріовиділення спостерігалася протягом усього періоду перебування у стаціонарі (від 2 до 11 міс., середня тривалість перебування — 5,1 міс.), із них у 4 (25%) — більше ніж 6 міс. Загоєн-

ня деструкцій відзначалося у 4 (26,7%) хворих (із 15 з деструкцією), розсмоктування/ущільнення інфільтратів — у 9 (56,3%) випадках.

У групі хворих, інфікованих збудниками, що належали до інших родин, померло 2 (3,2%) із 62 хворих (RR 7,4, CI 1,55–35,24); 56 хворих отримували лікування у стаціонарі більше ніж 2 міс. Припинення бактеріовиділення спостерігалася у 31 (55,4%) хворого, із них після 2 міс. лікування — у 19 (33,9%) хворих. Середня тривалість бактеріовиділення — 2,6 міс. У 25 (44,6%) хворих бактеріовиділення зберігалася весь період стаціонарного лікування (від 2 до 10 міс., середня тривалість

перебування — 4 міс.), із них у 7 (12,5%) — понад 6 міс. (RR 2, CI 0,7–5,98). Загоєння деструкцій на момент закінчення стаціонарного лікування відбулося у 9 (19,1%) хворих (із 47 з деструкцією). Позитивна рентгенологічна динаміка (розсмоктування/ущільнення інфільтратів, часткове рубцювання) спостерігалася у 36 (64,2%) хворих.

Результати туберкульозного процесу через 2 роки після початку лікування подано у табл. 4.

Серед хворих, від яких були отримані ізоляти родини *Beijing*, смерть від туберкульозу реєструвалася значно частіше, що дозволяє вважати інфікування цим штамом одним із фак-

Таблиця 3

Резистентність до протитуберкульозних препаратів першого ряду штамів родини *Beijing* та інших родин залежно від історії попереднього лікування

Протитуберкульозний препарат	Первинна резистентність		Вторинна резистентність	
	<i>Beijing</i> , n=23, абс. (%)	Інший генотип, n=62, абс. (%)	<i>Beijing</i> , n=10, абс. (%)	Інший генотип, n=13, абс. (%)
Ізоніазид (H)	9 (39,1)	24 (38,7)	6 (60,0)	5 (38,5)
Рифампіцин (R)	10 (43,4)	36 (58,0)	5 (50,0)	9 (69,2)
Піразинамід (Z)	10 (43,4)	28 (45,1)	4 (40,0)	7 (53,8)
Стрептоміцин (S)	12 (52,2)	41 (66,1)	6 (60,0)	8 (61,5)
Етамбутол (E)	8 (34,8)	18 (29,0)	5 (50,0)	4 (30,8)
Мультирезистентність	6 (26,1)	18 (20,0)	5 (50,0)	5 (38,5)
Резистентність — усі препарати 1-го ряду	3 (13,0)	7 (11,3)	4 (40,0)	1 (7,7)

Таблиця 4

Результати туберкульозного процесу

Результат захворювання	<i>Beijing</i> , n=18		Інший генотип, n=55	
	Абс.	%	Абс.	%
Померли	7	38,9	13	23,2
із них від туберкульозу	7 (із них 3 — ВІЛ)	38,9	8 (із них 2 — ВІЛ)	14,3 RR 2,7 (1,13–6,34)
ХТБ	3	16,7	14	25
продовжують лікування	2	11,1	8	14,3
Вилікування	6	33,3	20	35,7

торів несприятливого перебігу захворювання (OR 3,74, CI 1,12–12,52).

Висновки

1. Частота інфікування штамми родини Beijing у досліджуваній групі хворих на туберкульоз сягала 30 %.

2. Генотип Beijing частіше траплявся у групі хворих, що є мешканцями Одеси (OR 4,29, CI 0,96–19,14), а також серед наркозалежних (OR 2,76, CI 0,94–8,14).

3. Серед хворих, що лікувалися раніше, мультирезистентність (50 %) й одночасна резистентність (40 %) до всіх препаратів першого ряду частіше спостерігалася в ізоляти родини Beijing порівняно з іншими штамми *M. tuberculosis* (38,5 і 7,7 % відповідно).

4. Визначення належності ізоляту *M. tuberculosis* до родини Beijing слід враховувати для прогнозування можливості несприятливого перебігу захворювання.

ЛІТЕРАТУРА

1. A recently evolved sublineage of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing strain family is associated with an increased ability to spread and cause disease / M. Hanekom, G. D. van der Spuy, E. Streicher [et al.] // J. Clin. Microbiol. — 2007. — Vol. 45 (5). — P. 1483–1490.

2. Restricted structural gene polymorphism in the *Mycobacterium tuberculosis* complex indicates evolutionarily

recent global dissemination / S. Sreevatsan, X. Pan, K. E. Stockbauer [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1997. — Vol. 94. — P. 9869–9874.

3. Global dissemination of the *Mycobacterium tuberculosis* W-Beijing family strains / P. J. Bifani, B. Mathema, N. E. Kurepuina, B. N. Kreiswirth // Trends in microbiology. — 2002. — Vol. 10 (1). — P. 45–52.

4. Enhanced capacity of a widespread strain of *Mycobacterium tuberculosis* to grow in human macrophages / M. Zhang, J. Gong, Z. Yang [et al.] // J. Infect. Dis. — 2005. — Vol. 79. — P. 1213–1217.

5. A marked difference in pathogenesis and immune response induced by different *Mycobacterium tuberculosis* genotypes / B. Lopez, D. Aguilar, H. Orozco [et al.] // Clin. Exp. Immunol. — 2003. — Vol. 133 (1). — P. 30–37.

6. Association of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype with tuberculosis relapse in Singapore / Y. J. Sun, A. S. Lee, S. Y. Wong, N. I. Paton // Epidemiol. Infect. — 2006. — Vol. 134 (2). — P. 329–332.

7. *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype and risk for treatment failure and relapse, Vietnam / N. T. Lan, H. T. Lien, I. B. Tung [et al.] // Emerg. Infect. Dis. — 2003. — Vol. 9 (12). — P. 1633–1635.

8. Association between *Mycobacterium tuberculosis* Beijing/W Lineage Strain Infection and Extrathoracic Tuberculosis: Insights from Epidemiologic and Clinical Characterization of the Three Principal Genetic Groups of *M. tuberculosis* Clinical Isolates / Y. Kong, M. D. Cave, L. Zhang [et al.] // J. Clin. Microbiol. — 2007. — Vol. 45 (2). — P. 409–414.

9. *Mycobacterium tuberculosis*, Beijing genotype strains not associated with radiological presentation of pulmonary tuberculosis / M. W. Borgdorff, H. Van Deutekom, P. E. De Haas [et al.] // Tuberculosis (Edinb). — 2004. — Vol. 84 (5). — P. 337–340.

10. Tuberculosis associated with *Mycobacterium tuberculosis* Beijing and non-Beijing genotypes: a clinical and immunological comparison / Yong-Jiang Sun, T. K. Lim, Adrian Kheng Yeow Ong [et al.] // BMC Infect. Dis. — 2006. — Vol. 6 (105). — P. 1471–2334.

11. *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype strains associated with febrile response / R. Van Crevel, R. H. H. Nelwan, W. de Lencle [et al.] // Emerging Infectious Diseases. — 2001. — N 7. — P. 1–4.

12. Borgdorff M. W. Drug-susceptible *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype does not develop mutation-conferred resistance to rifampin at an elevated rate / M. W. Borgdorff, S. E. Hoffner // J. Clin. Microbiol. — 2003. — Vol. 41 (4). — P. 1520–1524.

13. Beijing/W genotype *Mycobacterium tuberculosis* and drug resistance Emerging Infectious Diseases // European Concerted Action of New Generation Genetic Markers and Techniques for the Epidemiology and Control of Tuberculosis — 2006. — Vol. 12 (5). — P. 736–743.

14. Медикаментозна резистентність мікобактерій туберкульозу в Одеській області та фактори ризику розповсюдження резистентного туберкульозу: дані проспективного дворічного дослідження / О. К. Асмолов, В. В. Ніколаєвський, В. Й. Кресон [та ін.] // Український пульмонологічний журнал. — 2005. — № 2. — С. 9–15.

15. Бажора Ю. И. Молекулярно-генетическая характеристика штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных в южном регионе Украины / Ю. И. Бажора, В. В. Николаевский, Ф. Дробневский // Цитология и генетика. — 2004. — № 4. — С. 23–28.

16. Characterization of the phylogenetic distribution and chromosomal insertion sites of five IS6110 elements in *Mycobacterium tuberculosis*: non-random integration in the dnaA-dnaN region / N. E. Kurepina, S. Sreevatsan, B. V. Plikaytis [et al.] // Tuber. Lung Dis. — 1998. — Vol. 79. — P. 31–42.

УДК 616-002.5-022.7:579.873.21[-0.8

М. М. Чеснокова

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ПРИ ІНФІКУВАННІ ШТАМАМИ *M. TUBERCULOSIS* РОДИНИ BEIJING

Проведено порівняння перебігу захворювання у хворих на легеневий туберкульоз, інфікованих збудниками *M. tuberculosis* родини Beijing і збудниками інших генетичних родин. Вивчені фактори ризику інфікування штамми родини Beijing, розвиток медикаментозної резистентності та результати лікування залежно від генотипу збудника. Показано, що належність штаму *M. tuberculosis* до родини Beijing є фактором несприятливого перебігу туберкульозу.

Ключові слова: *M. tuberculosis* родини Beijing, перебіг туберкульозу.

УДК 616-002.5-022.7:579.873.21[-0.8

М. М. Chesnokova

PECULIARITIES OF TUBERCULOSIS COURSE AT INFECTING BY *M. TUBERCULOSIS* STRAINS OF BEIJING FAMILY

Comparison of disease course is conducted for the patients with pulmonary tuberculosis, infected by agents of *M. tuberculosis* of Beijing family and agents of other *M. tuberculosis* genetic families. The risk factors of infecting by Beijing family strains, development of drug resistance and results of treatment depending on the genotype of the agents, are studied. It is shown that infecting by Beijing family strain is the risk factor for unfavorable course of tuberculosis.

Key words: *M. tuberculosis* of Beijing family, course of tuberculosis.

УДК 616.342-002.2-053.2-085.243

І. Л. Бабій, *д-р мед. наук, проф.*,
Н. В. Мовлянова

ВИКОРИСТАННЯ СУКРАЛЬФАТУ У КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОГО ГАСТРОДУОДЕНІТУ У ДІТЕЙ І ПІДЛІТКІВ

Одеський державний медичний університет

Хронічні захворювання органів травлення посідають одне з перших місць у структурі патології дитячого віку. При цьому у дітей шкільного віку реєструються захворювання гастродуоденальної зони [1–5; 7; 8]. На жаль, традиційні схеми лікування нерідко не дають очікуваного терапевтичного ефекту, що призводить до рецидивів захворювання.

Незважаючи на те, що у дитячій гастроентерології для лікування хронічних гастритів і гастродуоденітів важливу роль відводять препаратам, які мають цитопротекторну дію і стимулюють репарацію, у тому числі сукральфат, препарати вісмуту, синтетичні аналоги простагландинів, обліпихову олію [8; 9], питанням диференційованого застосування репаративів у терапії хронічного гастродуоденіту (ХГД) приділялося недостатньо уваги.

Одним із найбільш перспективних для застосування у лікуванні хронічної патології гастродуоденальної зони можна вважати сукральфат (анкрусал, вентер, ульгастрон, сукрейз). Механізм дії препарату полягає в утворенні комплексних сполук у зоні ушкодженої слизової оболонки. При цьому сукральфат адсорбує пепсин і жовчні кис-

лоти, збільшуючи стійкість слизової оболонки до кислотнопептичного фактора. Механізм його дії також пов'язаний із пригніченням синтезу простагландинів, наявністю антиоксидантного ефекту, зниженням вмісту прозапальних цитокінів [9]. Сукральфат добре переноситься, що дозволяє призначати препарат дітям, починаючи з 4 років. Втім, досі сукральфат переважно рекомендували до застосування при хронічних гастритах, пептичних і стресових виразках шлунка [6; 7; 9].

За хімічним складом сукральфат являє собою основну алюмінієву сіль сахарозного октасульфату і є потужним цитопротектором місцевої дії (у системний кровотік надходить не більше 2 % від дози сукральфату). Вступаючи у взаємодію з білками некротизованих тканин, він формує захисний шар, який запобігає подальшому ушкодженню впливу пепсину, соляної кислоти та жовчних солей. За даними літератури, сукральфат інгібує активність пепсину на 30 %. До того ж він має й антагоністичну дію.

У сучасній практиці лікування ХГД сукральфат не набув широкого застосування. Причиною цього є, насамперед, брак досліджень з оцінки клінічної

ефективності сукральфату при різних формах ХГД.

Метою дослідження була оцінка клінічної ефективності застосування сукральфату у складі комплексної терапії ХГД у дітей.

Для досягнення поставленої мети були визначені такі наукові завдання:

- з'ясувати особливості клінічних проявів і гомеостазіологічних змін під час загострення хронічного гастродуоденіту;
- оцінити динаміку клінічних і параклінічних показників при традиційній медикаментозній терапії та використанні у складі лікування сукральфату;
- вивчити ефективність застосування традиційної та модифікованої (із застосуванням сукральфату) терапії щодо запобігання рецидивам.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведене на базі міської дитячої лікарні № 1 ім. акад. Б. Я. Резніка (Одеса) протягом 2005–2008 рр. Обстежено 62 дитини шкільного віку, хворих на ХГД, із яких 32 (I група) одержували стандартну медикаментозну терапію, а 30 (II група) поряд зі стандартною терапією одержували репаративний препарат місцевої дії сукральфат.

Обстеження пацієнтів здійснювалося відповідно до стандартного клінічного протоколу [6], що містив збирання анамнестичних даних, загальноклінічне фізикальне обстеження, клініко-інструментальні дослідження (ЕГФДС, рН-метрія), традиційні лабораторні дослідження, а також вивчення у динаміці показників місцевої реактивності (лізоцим слини, секреторний імуноглобулін А) та системи перекисного окиснення ліпідів (дієнові кон'югати, малоновий діальдегід, каталаза слини). Оцінювали фізичний розвиток дітей із ХГД, верифікація діагнозу проводилася відповідно до затверджених МОЗ України протоколів на підставі гістологічної оцінки біоптатів і додаткових клінічних критеріїв, у тому числі даних ендоскопії. Додатково оцінювали НР-статус хворих, активність пепсину, трипсину та їх інгібіторів у сироватці крові. Катамнестичний контроль ефективності лікування проводили протягом 6 міс.

Концентрацію дієнових кон'югатів у слині визначали спектрофотометричним методом за Placer (1968), а малонового діальдегіду — за його реакцією з тіобарбітуровою кислотою. Каталазу у слині визначали спектрофотометричним методом за реакцією з молібдатом амонію у 0,05 М трис-НСІ буфері. Лізоцим слини вивчали бактеріолітичним методом Горіна у модифікації Левицького — Жигіної. Концентрацію у слині секреторного імуноглобуліну sIgA визначали методом імуноферментного аналізу (апарат «Мультискан»). Для дослідження пепсину, трипсину та їх інгібіторів у сироватці крові користувалися колориметричним методом.

В обох групах порівняння проводився інтрагастральний контроль рН за допомогою індикатора кислотності шлунка (Olympus, Японія) й ацидогастрографа з подальшою комп'ютерною обробкою інформації (за

методикою В. М. Чорнобрового, 1989).

З метою верифікації хелікобактерної інфекції на етапі, що передував лікуванню, використовували уреазний тест (CLO-тест, Австралія), а також цитологічне дослідження мазків-відбитків. Для контролю ерадикації у дітей, що пройшли повний курс лікування, використовували неінвазійний дихальний тест.

Пацієнти, які взяли участь у дослідженні, одержували комплексне лікування відповідно до клінічного протоколу, затвердженого МОЗ України [6]. Лікування містило ощадливий руховий режим, дієтичну корекцію (стіл № 1). Призначались антацидні препарати (фосфалюгель або маалокс по 1 таблетці тричі на день), лікарські засоби, що знижують кислотність шлункового соку (омепразол у дозі 10 мг двічі на день, а також де-нол — по 120 мг тричі на день). За наявності хелікобактерної інфекції призначали кларитроміцин у дозі 250 мг двічі на добу. Пацієнтам з дуоденостазом або дуоденогастральним рефлюксом призначали прокінетики (мотиліум). До схеми медикаментозного лікування у II групі був включений сукральфат («Дарниця»), який застосовували у дозі 500 мг 4 рази на добу.

Статистична обробка одержаних даних проводилася за допомогою пакета прикладних програм Statistica 5.5.

Результати дослідження та їх обговорення

Середній вік обстежених у I групі становив $(11,8 \pm 0,4)$ року, а у II групі — $(11,6 \pm 0,4)$ року ($P > 0,05$) при незначному переважанні дівчаток (59,4 і 60,0 % відповідно). Таким чином, за віковим і статевим складом групи порівняння були подібні.

Клінічний перебіг загострень ХГД відзначався стереотипністю. У більшості хворих тривалість захворювання перевищувала два роки (відповідно 25 (78,1 %) і 24 (80,0 %) осіб), у

37,8 % 1–2 рази на рік відбувалися рецидиви загострень ХГД.

Основні скарги на початку лікування — це болі в епігастральній ділянці (91,8 %), причому біль був розлитий, без чіткої локалізації та іррадіації. У 21,2 % відзначалася гіперестезія шкіри у зонах Захар'їна — Геда (точки Опенховського — Боаса у проекції Th_{x-xII}). Пацієнти обох груп часто скаржилися на відрижку кислим (відповідно 12 (37,5 %) і 11 (36,7 %)), гірким (по 5 хворих у кожній групі (або 15,6 і 16,7 %), повітрям (12,5 і 13,3 %). Печія відзначалася у 8 (25,0 %) хворих I групи і 7 (23,3 %) — II групи. На нудоту скаржилися 13 (40,6 %) пацієнтів I групи і 12 (40,0 %) пацієнтів II групи. Про неприємний присмак у роті повідомили відповідно 34,4 і 36,7 % хворих I і II груп. Статистичні відмінності за структурою скарг були відсутні ($\chi^2=1,5$, $df=9$, $P > 0,05$).

Інтоксикаційний синдром проявлявся у вигляді цефалгії (22,4 %), загальної слабкості (38,8 %), швидкої стомлюваності (83,7 %), емоціональної лабільності (78,6 %), інсомнії (23,5 %), субфебрильної температури (11,2 %).

При огляді у дітей із ХГД відзначалися блідість шкірних покривів і видимих слизових оболонок, сухість шкіри, «тіні» під очима, періоральна іктеричність, розширення капілярів верхньої частини спини, обкладеність язика. У багатьох пацієнтів у анамнезі були вказівки про наявність хронічних захворювань у батьків та інших близьких родичів. У більшості дітей, хворих на ХГД, були виявлені порушення режиму харчування та якісного складу раціонів, розлади фізичного розвитку у вигляді дефіциту маси тіла (32,7 %) та зниження темпів росту у цілому (24,5 % дітей).

У деяких дітей, що взяли участь у дослідженні, були виявлені явища синдропа з різними нозоформами, які характеризуються ураженням інших органів травлення, у тому числі

дискінезіями жовчовивідних шляхів (61,2 %), хронічний холецистохолангіт (32,7 %), хронічний коліт (5,1 %) і хронічний холецистит (7,1 %).

У більшості (84,3 %) обстежених дітей відзначався гіперацидний тип секреції (рН 1,5 і нижче у фазі базальної секреції та менше 1,2 — в умовах стимульованої секреції). Водночас кількість хелікобактернегативних пацієнтів у групах порівняння становила відповідно 19 (59,4 %) і 17 (56,7 %) осіб.

При первинному ендоскопічному дослідженні в обох клінічних групах виявлено антральний гастрит. Найчастішими формами при ендоскопії були поверхневий і ерозивний ХГД (рис. 1). Випадків гіпертрофічного, геморагічного і субатрофічного гастриту виявлено не було. За частотою виявлення ерозивних змін клінічні групи були порівнюваними, у I групі таких хворих було 8 осіб (25,0 %), а у II групі — 9 (30,0 %).

При дослідженні показників активності ПОЛ і АОЗ суттєвих відмінностей між клінічними групами не було. В усіх обстежених виявлено явища оксидативного стресу та зниження бактерицидної активності лізоциму, що свідчить про значне напруження адаптаційних можливостей організму.

Після проведеного лікування в усіх пацієнтів покращився суб'єктивний стан. Втім, у 3 (9,3 %) пацієнтів I клінічної групи, що одержували стандартне лікування, зберігалися помірні прояви больового синдрому. Крім того, у 2 (6,3 %) пацієнтів зберігалася нудота, а у 3 (9,4 %) — скарги на неприємний присмак у роті. Скарги на поганий апетит зберігалися у 15,6 % хворих I групи.

Серед пацієнтів II групи 4 (13,3 %) після завершення лікування скаржилися на нудоту, неприємний присмак у роті, а у 3 (10,0 %) хворих зберігалися мало виражені болі в епігастрії. У 4 (13,3 %) дітей залишався зниженим апетит, у одної ди-

тини спостерігалися запори, які могли бути побічним ефектом застосування сукральфату. Таким чином, вживання даного препарату дозволило усунути більшість скарг. При цьому найефективнішим було лікування із застосуванням сукральфату щодо поверхневих форм ХГД, при яких було досягнуто повного регресу клінічної симптоматики. Частота больового синдрому знизилася у 10 разів (χ^2 Мак-Немара дорівнював 9,02; $P < 0,01$). У всіх пацієнтів II групи після проведеного лікування зникла відрижка та інші

прояви регургітації. Утричі знизилася частота скарг на нудоту та неприємний присмак у роті (χ^2 Мак-Немара дорівнював 4,05; $P < 0,05$). Після лікування сукральфатом у 4,5 рази рідше хворі відзначали зниження апетиту (χ^2 Мак-Немара становив 7,01; $P < 0,05$). Застосування сукральфату дозволило суттєво покращити загосення ерозивних поверхонь, знизити інтенсивність гіперемії та інших проявів запальної реакції (ЗОР=0,09; $P < 0,05$). У пацієнтів I групи з ерозивною формою ХГД не вдалося досягти суттєвого регресу місцевих запальних реакцій.

При дослідженні параклінічних даних встановлено, що показники ПОЛ після проведеного лікування в обох групах порівняння знизилися незначно, водночас було досягнуте суттєве збільшення секреції sIgA (таблиця).

При порівнянні з контролем на момент завершення лікування були досягнуті більш значущі ($P < 0,05$) зміни активності пепсину й антипепсину (рис. 2), що може пояснюватися впливом сукральфату на функцію залоз слизової оболонки шлунка. Можна припустити, що зниження активності пепсину у сироватці крові є наслідком його

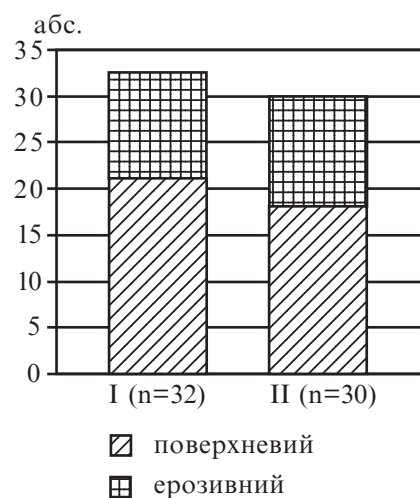


Рис. 1. Частота виявлення різних форм хронічного гастродуоденіту у групах порівняння

Таблиця

Динаміка показників гомеостазу у хворих на хронічний гастродуоденіт

Симптоми	I група			II група		
	До лікування	Після лікування	Δ , %	До лікування	Після лікування	Δ , %
ДК, мкмоль/л	3,47± ±0,12	3,23± ±0,11	-6,9	3,4± ±0,2	3,2± ±0,2	-5,6
МДА, мкмоль/л	5,09± ±0,16	4,98± ±0,12	-2,2	5,0± ±0,2	4,7± ±0,2	-6,0
Каталаза, мкат/л	52,4± ±8,2	57,9± ±4,6	+10,5	52,2± ±3,2	56,2± ±2,4	+7,7
Каталаза/МДА, абс.	10,0± ±0,3*	11,6± ±0,3*	+16,0	10,1± ±0,4	12,0± ±0,4	+18,8
Лізоцим, мкг/мл	48,2± ±2,8	53,4± ±3,2	+10,8	45,2± ±2,4	49,9± ±2,2	+10,4
sIgA, мкг/мл	55,4± ±2,4*	78,2± ±3,2*	+41,2	55,0± ±2,4*	80,1± ±2,2*	+45,3

Примітка. * — відмінності статистично вірогідні ($P < 0,05$).

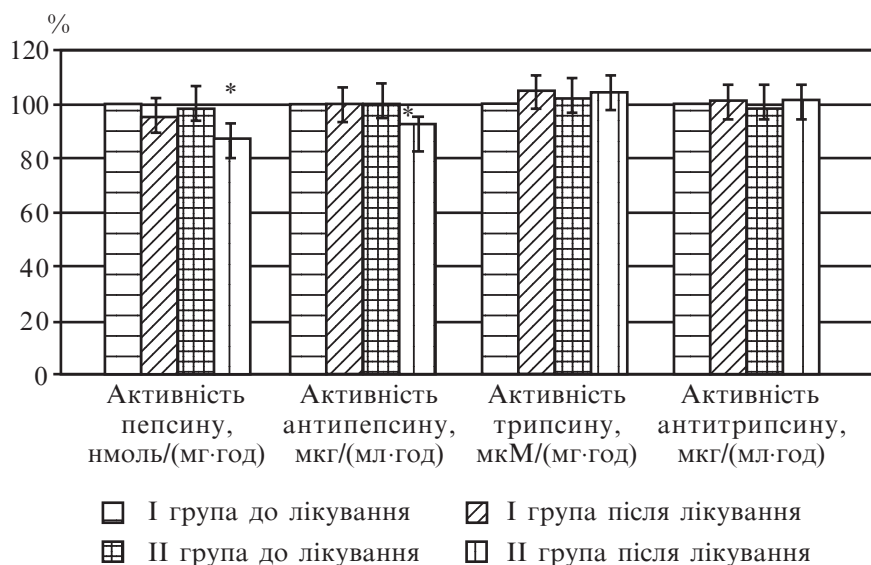


Рис. 2. Зміни секреторної функції у дітей із хронічним гастродуоденітом при різних схемах медикаментозного лікування. * — відмінності показників до і після лікування статистично вірогідні ($P < 0,05$)

здатності підтримувати градієнт рН між порожниною шлунка і поверхнею клітини, що перешкоджає зворотній дифузії H^+ -іонів і пепсину і, відповідно, зменшує надходження даного ферменту в кровотік. Зниження ж активності антипепсину є, вочевидь, наслідком описаного процесу і вторинним щодо місцевого цитопротекторного ефекту сукральфату.

Позитивні зміни у стані здоров'я дітей, що страждають на ХГД, зберігалися протягом тривалого часу. Впродовж 6 міс. катamnестичного спостереження рецидив захворювання виник лише у 4 пацієнтів, що одержували стандартну медикаментозну терапію (I клінічна група; 12,7% від загальної чисельності) та у 2 (6,7%) пацієнтів, яким поряд зі стандартною терапією ХГД був призначений сукральфат. Таким чином, частота рецидивів у II групі була майже вдвічі меншою, ніж у контролі.

На підставі проведених досліджень можна дійти таких висновків:

1. Хронічний гастродуоденіт у 30% дітей має ерозивний характер, супроводжується підвищенням активності процесів

перекисного окиснення ліпідів, явищами оксидативного стресу й активацією протеаз.

2. Застосування сукральфату у складі комплексного лікування дітей із хронічним гастродуоденітом дозволяє вдвічі знизити ризик рецидивування і нормалізувати секреторну функцію у 11% пацієнтів і є достатньо ефективним щодо ерозивних форм ХГД ($ZOP=0,09$; $P < 0,05$).

3. Доцільним є вивчення клінічної ефективності поєднання комплексного лікування ХГД із застосуванням сукральфату і преформованих фізичних факторів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю. В. Гастроентерологія — актуальна загальнопедіатрична проблема / Ю. В. Белоусов, М. Ф. Денисов // Современная педиатрия. — 2006. — № 3 (12). — С. 121-122.
2. Боднар Г. Б. Прогнозування виникнення, розвитку та прогресування гастродуоденальної патології дитячого віку / Г. Б. Боднар // Хірургія дитячого віку. — 2006. — Т. III, № 4. — С. 35-42.
3. Борисенко М. І. Стан місцевого імунітету шлунка та дванадцятипалої кишки при хронічному гастродуоденіті у дітей / М. І. Борисенко // Педіатрія, акушерство і гінекологія. — 2007. — № 1. — С. 28-33.

4. Денисова М. Ф. Сучасні уявлення про систему захисту слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки та її роль у патогенезі хронічних гастродуоденальних хвороб у дітей / М. Ф. Денисова, Н. М. Мягка // Педіатрія, акушерство і гінекологія. — 2000. — № 1. — С. 54-58.

5. Опыт применения антисекреторных препаратов при кислотозависимых заболеваниях у детей / М. Ф. Денисова, С. М. Донде, В. С. Березенко, Н. Т. Реминная // Сучасна гастроентерологія. — 2006. — № 2 (28). — С. 62-64.

6. Клінічний протокол лікування хронічного гастродуоденіту у дітей. — К., 2007. — С. 13-16.

7. Критерії діагностики та принципи лікування хронічних захворювань гастродуоденальної зони у дітей: метод. рекомендації / упор.: О. М. Лук'янова, М. Ф. Денисова [та ін.]. — К., 2000. — 32 с.

8. Раціональне лікування дітей з захворюваннями гастродуоденальної зони / Н. В. Нагорна, О. В. Бордюгова, Г. В. Дубова [та ін.] // Педіатрія, акушерство і гінекологія. — 2007. — № 1. — С. 23-27.

9. Цитопротектори в терапії захворювань желудка: оптимальний підхід к выбору препарата / А. В. Яковенко, П. Я. Григорьев, Э. П. Яковенко [и др.] // Сучасна гастроентерологія. — 2006. — № 4 (30). — С. 90-93.

**ВИКОРИСТАННЯ СУКРАЛЬФАТУ У КОМПЛЕКС-
НІЙ ТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОГО ГАСТРОДУОДЕНІТУ У ДІ-
ТЕЙ І ПІДЛІТКІВ**

Метою дослідження була оцінка клінічної ефективності застосування сукральфату у складі комплексної терапії ХГД у дітей і підлітків. Хронічний гастродуоденіт у 30 % дітей має ерозивний характер, супроводжується підвищенням активності процесів перекисного окиснення ліпідів та явищами оксидативного стресу, активацією протеаз. Застосування сукральфату у складі комплексного лікування дітей із ХГД дозволяє вдвічі знизити ризик рецидивування, нормалізувати секреторну функцію у 11 % пацієнтів і є достатньо ефективним щодо ерозивних форм ХГД (ЗОР=0,09; P<0,05). Доцільним є вивчення клінічної ефективності поєднання комплексного лікування ХГД із застосуванням сукральфату і преформованих фізичних факторів.

Ключові слова: хронічний гастродуоденіт, дитячий вік, цитопротектори, комплексна терапія.

**THE USE OF SUCRALPHATE IN THE COMPLEX
THERAPY OF THE CHRONIC GASTRODUODENITIS
AMONG CHILDREN AND TEENAGERS**

The goal of study is the assessment of clinical efficiency of the use of sucralphate in the complex therapy of chronic gastroduodenitis among children. Chronic gastroduodenitis has the erosive character in 30% of cases, associates with the POL activation and the manifestations of the oxidative stress as well as with activation of the proteases. The use of the sucralphate in the complex treatment of the children suffering from chronic gastroduodenitis allows to decrease the risk of relapses two-fold and achieve the normal secretory function in 11% of patients thus it's quite effective for the erosive forms of chronic gastroduodenitis (RRD=0,09; P<0,05). There is expediently to study the clinical effectiveness of the complex treatment of chronic gastroduodenitis with the use of sucralphate and preformed physical factors.

Key words: chronic gastroduodenitis, children age, cytoprotectors, complex therapy.

УДК 544:616-071.2:611.1:613.956

О. А. Бобровська

**ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА КОРЕЛЯЦІЙ
МІЖ КОМПОНЕНТАМИ СКЛАДУ МАСИ ТІЛА
І ПАРАМЕТРАМИ ЦЕНТРАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ
У ПІДЛІТКІВ ЗАЛЕЖНО ВІД СОМАТОТИПУ***Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова***Вступ**

Проблеми індивідуальної мінливості морфологічних і фізіологічних характеристик організму людини на різних етапах онтогенезу залишаються актуальними для науковців як теоретичної, так і клінічної спрямованості [1].

Доведено, що вікові зміни типів тілобудови проявляються у зв'язку з гетерохронністю розвитку різних компонентів складу маси тіла (жирового, кісткового, м'язового), що залежить значною мірою і від соматотипу [2]. Для розуміння закономірностей розвитку компонентів складу маси тіла необхідні систематичні дослідження на різних етапах онтогенезу, особливо у підлітковому віці, коли спостерігається зв'язок між початком статевого дозрівання і ко-

ливанням основних антропологічних показників і, як наслідок, індивідуальних змін: існують вікові, соматотипологічні та статеві відмінності у пропорціях [3], що відповідно приводить і до змін провідних показників гемодинаміки [4].

Слід визнати, що не зважаючи на колосальний обсяг накопичених даних, багато аспектів зв'язку деяких фізіологічних параметрів (зокрема, параметрів діяльності серцево-судинної системи) з віком, статтю, антропометричними [5] та генетичними характеристиками конкретних популяцій залишаються мало вивченими, а у представників різних соматотипів не дослідженими взагалі.

Тому метою дослідження стало встановлення кореляцій між компонентами складу маси тіла та параметрами централь-

ної гемодинаміки у підлітків різних соматотипів.

**Матеріали та методи
дослідження**

Нами були використані дані антропометричних і гемодинамічних досліджень 201 підлітка: екоморфів, мезоморфів і ектомезоморфів — із банку даних НДЦ ВМУ ім. М. І. Пирогова («Розробка нормативних критеріїв здоров'я різних вікових та статевих груп населення на основі вивчення антропогенетичних та фізіологічних характеристик організму з метою визначення маркерів мультифакторіальних захворювань (підлітковий вік)»), у яких після попереднього психофізіологічного та психогігієнічного анкетування для визначення суб'єктивного стану здоров'я було проведено детальне клі-

ніко-лабораторне дослідження. У процесі обстеження відбирали практично здорових міських підлітків — представників української етнічної групи, що у третьому поколінні проживали на території Подільського регіону. У разі виявлення будь-якої патології хворих виключали з групи практично здорових дівчаток і хлопчиків.

Згідно зі схемою вікової періодизації онтогенезу [6], до групи підлітків включили дівчаток 12–15 років (101 особу) і хлопчиків 13–16 років (100 осіб). Хлопчиків-ектоморфів було 33; мезоморфів — 32; ектомезоморфів — 35. Дівчаток-ектоморфів — 50; мезоморфів — 31; ектомезоморфів — 20.

За допомогою комп'ютерного діагностичного комплексу визначали такі показники центральної гемодинаміки: систолічний, діастолічний і середній артеріальний тиск (мм рт. ст.); ударний об'єм крові (мл); хвилинний об'єм крові (л); належний хвилинний об'єм крові (л); відношення хвилинного об'єму крові до належного хвилинного об'єму крові (%); ударний індекс (мл/м²); серцевий індекс (л/(хв·м²)); належний серцевий індекс (л/(хв·м²)); питомий периферичний опір (дин/(с·см⁻⁵)); належний питомий периферичний опір (дин/(с·см⁻⁵)); відношення питомого периферичного опору до належного питомого периферичного опору (%); загальний периферичний опір (дин/(с·см⁻⁵)); об'ємну швидкість руху крові (мл/с); потужність лівого шлуночка (Вт); показник витрати енергії (Вт/л).

Для оцінки взаємозв'язків показників центральної гемодинаміки з компонентами маси тіла були відібрані підлітки з ектоморфним, мезоморфним та ектомезоморфним соматотипами, у яких провели антропометричне дослідження за Бунаком [7] із соматотипуванням за розрахунковою модифікацією методу Heath і Carter [8] і визначення компонентного складу тіла за методом [9].

За допомогою програми "STATISTICA 5.5" проведено

аналіз взаємозв'язків між показниками за допомогою кореляційного непараметричного аналізу Спірмена.

Результати дослідження та їх обговорення

При аналізі кореляцій було встановлено, що у хлопчиків-мезоморфів м'язова маса корелює із систолічним, діастолічним і середнім артеріальним тиском, серцевим індексом і показником витрати енергії — середньої сили прями вірогідні зв'язки (від 0,35 до 0,36); сильні прями вірогідні кореляції відмічені з ударним об'ємом крові (0,60) та об'ємною швидкістю руху крові (0,62). М'язова й кісткова маса корелюють — це середньої сили прями вірогідні зв'язки (від 0,37 до 0,59) — з ударним і хвилинним об'ємами крові, ударним індексом, об'ємною швидкістю руху крові, потужністю лівого шлуночка та зворотні вірогідні середньої сили кореляції (-0,48; -0,49) — із загальним периферичним опором. Решта зв'язків у хлопчиків мезоморфного соматотипу між досліджуваними компонентами маси тіла за Матейко і параметрами центральної гемодинаміки — це слабкі прями й зворотні невірогідні та з тенденцією до вірогідності.

Дослідження дівчаток мезоморфного соматотипу показало, що м'язова маса корелює з належним питомим периферичним опором, де виявлена сильна пряма вірогідна кореляція (0,62). Кісткова маса корелює — це середньої сили зворотні вірогідні кореляції (-0,37; -0,33) із серцевим індексом і відношенням питомого периферичного опору до належного питомого периферичного опору. Між м'язовою, кістковою масою та питомим периферичним опором встановлені середньої сили прями вірогідні зв'язки (0,36; 0,46); відмічені сильні прями вірогідні кореляції (0,96; 0,66) із належним хвилинним об'ємом крові й сильні зворотні вірогідні зв'язки (-0,74; -0,64) встановлені з належним серцевим індексом. Решта зв'язків у дівчаток-мезо-

морфів між досліджуваними компонентами маси тіла за Матейко й параметрами центральної гемодинаміки — це слабкі прями й зворотні, невірогідні.

У хлопчиків-ектоморфів встановлена найбільша кількість значущих середньої сили й сильних кореляцій. Так, м'язова й кісткова маси корелюють — це середньої сили прями вірогідні взаємозв'язки (від 0,41 до 0,56) — із систолічним артеріальним тиском, питомим периферичним опором, відношенням питомого периферичного опору до належного питомого периферичного опору й зворотні середньої сили вірогідні кореляції (-0,51; -0,58) із належним серцевим індексом; сильні прями вірогідні зв'язки (від 0,60 до 0,70) відмічені з об'ємною швидкістю руху крові, потужністю лівого шлуночка й показником витрати енергії. Жирова маса корелює з належним серцевим індексом — це сильна зворотна вірогідна кореляція (-0,69) та середньої сили прями вірогідні зв'язки (від 0,35 до 0,55) з об'ємною швидкістю руху крові, потужністю лівого шлуночка й показником витрати енергії. Слід відзначити, що у хлопчиків ектоморфного соматотипу всі компоненти маси тіла за Матейко (м'язовий, кістковий і жировий) корелюють із діастолічним і середнім артеріальним тиском, ударним об'ємом крові — це середньої сили вірогідні взаємозв'язки (від 0,35 до 0,59) й сильні прями вірогідні кореляції (від 0,75 до 0,95) із належним хвилинним об'ємом крові.

При аналізі кореляцій дівчаток ектоморфного соматотипу встановлені середньої сили прями вірогідні взаємозв'язки (від 0,34 до 0,55) м'язової маси й кісткової маси із систолічним і середнім артеріальним тиском, ударним і хвилинним об'ємами крові, об'ємною швидкістю руху крові, потужністю лівого шлуночка й показником витрати енергії та зворотні середньої сили вірогідні кореляції (-0,38; -0,41) із загальним периферичним опором. Слід відмітити, що сильні прями (від 0,80 до 0,92) і

сильні зворотні вірогідні кореляції (-0,87; -0,83) встановлені з належним хвилинним об'ємом крові, належним питомим периферичним опором і належним серцевим індексом. Щодо жирової маси, то тут спостерігаються лише слабкі прямі й зворотні невірогідні зв'язки.

У хлопчиків-ектомезоморфів м'язова маса корелює із систолічним, діастолічним і середнім артеріальним тиском, ударним об'ємом крові й належним питомим периферичним опором, де виявлені середньої сили прямі вірогідні кореляції (від 0,45 до 0,58) та середньої сили зворотні вірогідні взаємозв'язки (-0,41; -0,41) із належним серцевим індексом і загальним периферичним опором. Кісткова маса корелює — це середньої сили вірогідні зв'язки (0,46; 0,58) із діастолічним артеріальним тиском і показником витрати енергії; сильні прямі вірогідні кореляції (0,69; 0,60) виявлені з систолічним і середнім артеріальним тиском. Жирова маса корелює з систолічним артеріальним тиском, ударним об'ємом крові — це середньої сили прямі вірогідні зв'язки (0,49; 0,46); сильні прямі вірогідні кореляції (від 0,60 до 0,64) із діастолічним і середнім артеріальним тиском, належним питомим периферичним опором; сильна зворотна вірогідна кореляція (-0,63) відмічена з належним серцевим індексом. Слід відмітити, що всі досліджувані компоненти маси тіла за Матейко корелюють із хвилинним об'ємом крові, об'ємною швидкістю руху, де встановлені середньої сили прямі вірогідні зв'язки (від 0,49 до 0,59) і сильні прямі вірогідні кореляції (від 0,62 до 0,94) із належним хвилинним об'ємом крові й потужністю лівого шлуночка.

Порівняно з хлопчиками-ектомезоморфами, дівчатка-ектомезоморфи мають незначну кількість значущих зв'язків між досліджуваними компонентами маси тіла за Матейко і параметрами центральної гемодинаміки, переважаючи більшість зв'язків — це слабкі прямі й зво-

ротні невірогідні та з тенденцією до вірогідності. Так, м'язова маса корелює — це середньої сили вірогідні зв'язки (від 0,49 до 0,52) — із ударним і хвилинним об'ємами крові, потужністю лівого шлуночка. Кісткова маса корелює з діастолічним і середнім артеріальним тиском й показником витрати енергії — це середньої сили вірогідні взаємозв'язки (0,46; 0,46; 0,49). Слід відмітити, що сильні прямі (від 0,73 до 0,85) й сильні зворотні (-0,86; -0,77) вірогідні кореляції м'язової й кісткової маси встановлені з належними гемодинамічними показниками. Вірогідних зв'язків жирової маси з параметрами центральної гемодинаміки у дівчаток-ектомезоморфів не встановлено.

На відміну від отриманих нами результатів, у роботі Кириченко [10], яка досліджувала взаємозв'язки між параметрами центральної гемодинаміки і компонентами маси тіла за Матейко у підлітків, не розмежовуючи їх на соматотипи, було відмічено більшість вірогідних середньої сили зв'язків, параметрів центральної гемодинаміки з показниками м'язової й кісткової маси у міських хлопчиків. У нашому дослідженні простежується певна закономірність кореляцій між досліджуваними компонентами маси тіла за Матейко і параметрами центральної гемодинаміки не тільки залежно від віку й статі, але й від тілобудови. Найбільше число значущих зв'язків середньої сили та сильних кореляцій встановлено у підлітків обох статей екоморфного соматотипу й у хлопчиків-ектомезоморфів. Привертає увагу спільність у дослідженнях — це відсутність вірогідних кореляцій у дівчаток між жировою масою і параметрами центральної гемодинаміки.

Висновки

1. У результаті дослідження у підлітків були встановлені взаємозв'язки між компонентами маси тіла за Матейко (м'язовий, кістковий і жировий) з параметрами центральної ге-

модинаміки залежно від соматотипу та статі.

2. Суттєві гендерні відміни взаємозв'язків між компонентами маси та параметрами центральної гемодинаміки виявлені для екомезоморфного соматотипу, менше виражені статеві відміни у мезоморфів і найменше — у екоморфів.

3. Встановлено, що у хлопчиків і дівчаток-ектоморфів та хлопчиків-ектомезоморфів спостерігаються вірогідні середньої сили та сильні прямі й обернені кореляції між компонентами маси тіла з систолічним, діастолічним і середнім артеріальним тиском, ударним об'ємом крові, належним хвилинним об'ємом крові, належним серцевим індексом і належним питомим периферичним опором, об'ємною швидкістю руху крові, потужністю лівого шлуночка й показником витрати енергії. У хлопчиків мезоморфного соматотипу сильні вірогідні прямі зв'язки встановлені лише з належним хвилинним об'ємом крові. У дівчаток-мезоморфів і екомезоморфів сильні вірогідні прямі й зворотні кореляції виявлені з належним хвилинним об'ємом крові, належним серцевим індексом і належним питомим периферичним опором.

4. У дівчаток трьох досліджуваних соматотипів не встановлено вірогідних взаємозв'язків між жировою масою за Матейко і параметрами центральної гемодинаміки, а відмічені тільки слабкі прямі й зворотні невірогідні зв'язки.

Перспективи подальших досліджень у даному напрямку. Таким чином, отримані результати свідчать про тісні взаємозв'язки зовнішніх параметрів тіла з параметрами центральної гемодинаміки, що в свою чергу доводить вплив соматотипового статусу на варіації нормативних параметрів у підлітків.

ЛІТЕРАТУРА

1. Корнетов Н. А. Клиническая антропология — методологическая основа целостного подхода в медицине / Н. А. Корнетов // Biomedical and

Biosocial Anthropology. — 2004. — N 2. — P. 101-105.

2. *Интегративная оценка соматотипа детей* / Е. Н. Комисарова, Н. Р. Карелина, Н. А. Сазонова [и др.] // *Biomedical and Biosocial Anthropology*. — 2004. — N 2. — P. 30-31.

3. *Корепанов А. Л.* Дифференциальная характеристика морфофункциональных параметров подростков с разным уровнем физического развития / А. Л. Корепанов // *Вестник физиотерапии и курортологии*. — 2007. — № 2. — С. 33-40.

4. *Katz Arnold M.* Circulation research. Origin and early years / M. Ar-

nold Katz // *Circ. Res.* — 2001. — Vol. 88, N 11. — P. 1105-1111.

5. *Статеві особливості показників тетраполярої реокардіографії, реоенцефалографії та реовазографії у здорових міських підлітків Подільського регіону* / І. М. Кириченко, О. А. Серебренникова, Л. Л. Хмель, О. П. Богачук // *Вісник Вінницького національного медичного університету*. — 2006. — № 10 (2). — С. 375-376.

6. *Бунак В. В.* Выделение этапов онтогенеза и хронологические границы возрастных периодов / В. В. Бунак // *Советская педагогика*. — 1965. — № 11. — С. 105-119.

7. *Бунак В. В.* Антропометрия / В. В. Бунак. — М.: Учмедгиз Наркомпроса РСФСР, 1941. — 368 с.

8. *Carter J. L.* Somatotyping — development and applications / J. L. Carter, B. H. Heath. — Cambridge University Press, 1990. — 504 p.

9. *Matiegka J.* The testing of physical efficiency / J. Matiegka // *Amer. J. Phys. Antropol.* — 1921. — Vol. 2, N 3. — P. 25-38.

10. *Кириченко І. М.* Нормативні показники гемодинаміки у підлітків різної статі в залежності від особливостей будови тіла: автореф. дис. ... канд. мед. наук / І. М. Кириченко. — Вінниця: ВНМУ, 2005. — 24 с.

УДК 544:616-071.2:611.1:613.956

О. А. Бобровська

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА КОРЕЛЯЦІЙ МІЖ КОМПОНЕНТАМИ СКЛАДУ МАСИ ТІЛА І ПАРАМЕТРАМИ ЦЕНТРАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ У ПІДЛІТКІВ ЗАЛЕЖНО ВІД СОМАТОТИПУ

Проведено дослідження, присвячене встановленню кореляцій між компонентами складу маси тіла і параметрами центральної гемодинаміки у підлітків-ектоморфів, мезоморфів й ектомезоморфів різної статі, які проживають у Подільському регіоні. Доведено, що існують певні закономірності у проявах взаємозв'язків залежно від соматотипу та статі. З'ясовано, що у підлітків-ектоморфів обох статей і хлопчиків-екто-мезоморфів спостерігається переважача більшість вірогідних кореляцій. У дівчаток-мезоморфів і екто-мезоморфів були виявлені вірогідні зв'язки переважно між компонентами складу маси тіла й належними показниками центральної гемодинаміки. Гендерні відмінності взаємозв'язків встановлені у підлітків двох соматотипів — мезоморфного й екто-мезоморфного.

Ключові слова: центральна гемодинаміка, соматотип, кореляції, підлітки, компоненти складу маси тіла.

UDC 544:616-071.2:611.1:613.956

O. A. Bobrovska

COMPARATIVE ANALYSIS OF CORRELATIONS BETWEEN COMPONENT COMPOUND OF BODY MASS AND PARAMETERS OF CENTRAL HAEMODYNAMICS OF ADOLESCENTS DEPENDING ON THEIR SOMATOTYPE

The research for analyzing correlations between indices of component compound of body mass with central haemodynamic ones in male and female adolescents-ectomorphes, mesomorphs, ectomesomorphs living in the Podillian region was held. Definite conformity to natural laws in manifestation correlations depending on somatotype and sex was proved. The majority of reliable correlations in adolescents-ectomorphs of both sexes and male-ectomesomorphs were cleared up. On research female-mesomorphs and female-ectomesomorphs reliable correlations between of width of component compound of body mass indices and obligatory central haemodynamic ones were revealed. Sexual differences of correlations in adolescents of two somatotype: mesomorphs and ecto-mesomorphs were established.

Key words: central haemodynamics, somatotype, correlations, adolescents, component compound of body mass.

УДК 618.14-002-08:615.849

І. З. Гладчук, д-р мед. наук, проф.,

О. Я. Назаренко*, канд мед. наук,

О. В. Якименко*,

Є. А. Дунай*

ДІАГНОСТИКА ОБ'ЄМУ ІНТРААБДОМІНАЛЬНОЇ КРОВОТЕЧІ У ПАЦІЄНТОК З АПОПЛЕКСІЄЮ ЯЄЧНИКА

Одеський державний медичний університет,

*Військово-медичний клінічний центр Південного регіону, Одеса

Діагностика апоплексії яєчника ґрунтується на аналізі даних клінічного, лабораторного й ультразвукового обстеження [1–3]. Основними факторами, що визначають необхідність ур-

гентного оперативного втручання, є триваюча інтраабдомінальна кровотеча з яєчничкової тканини та наявність сформованого значного за об'ємом гемоперитонеума. У більшості клі-

нічних випадків на момент госпіталізації відбувається самостійний гемостаз у ділянці апоплексії, тому об'єм гемоперитонеума, що сформувався, є головним фактором, який визначає

необхідність оперативного лікування пацієнок з апоплексією яєчника. Деякі гінекологи вважають, що у разі стабільного гемостазу організм пацієнтки здатний до розсмоктування 300 мл крові з черевної порожнини на фоні консервативного лікування без якихось патологічних наслідків [8; 9].

Єдиний діагностичний метод, що дозволяє з точністю 100 % встановити діагноз апоплексії яєчника та визначити об'єм інтраабдомінальної кровотечі, — це діагностична лапароскопія [1–3]. Очевидно, що коли гемоперитонеум у гемодинамічно стабільних випадках апоплексії яєчника не перевищує 300 мл, допустиме проведення курсу консервативної терапії на фоні динамічного спостереження.

Мета нашого дослідження полягала у виявленні клінічних, лабораторних й ультразвукових діагностичних ознак, що дозволяють відібрати серед пацієнок з апоплексією яєчника хворих з об'ємом інтраабдомінальної кровотечі понад 300 мл.

Матеріали та методи дослідження

У клініці гінекології Військово-медичного клінічного центру Південного регіону Одеси з 1999 по 2006 рр. було проопе-

ровано лапароскопічним доступом 110 жінок репродуктивного віку з приводу апоплексії яєчника. Пацієнтки були поділені на дві групи залежно від об'єму внутрішньочеревної кровотрати: I групу утворили 67 (60,9 %) пацієнок, у яких об'єм крові в животі не перевищував 300 мл, II група складалася з 43 (39,1 %) хворих з об'ємом гемоперитонеума більше 300 мл.

Ехографія проводилася за стандартною методикою на апаратах ALOKA-1100 і SA-8000 SE вагінальним датчиком із частотою 6,0–7,5 МГц. Найвільніший об'єм вільної рідини в малому тазі визначали, виконуючи трансвагінальне ультразвукове дослідження (УЗД) у сагітальній площині. Усі ультразвукові зображення, виконані у сагітальній площині, були поділені на 4 типи залежно від рівня стовпа рідини відносно матки. Тип 1 — висота рівня рідини нижча або на рівні перешийка матки (рис. 1); тип 2 — ехогенна смужка рідини досягає середини тіла матки (рис. 2); тип 3 — на рівні або вище дна тіла матки (рис. 3); тип 4 — вільна рідина визначалася навколо яєчників і/або в міхурово-матковому просторі (рис. 4).

Оперативне втручання виконувалось або відразу після встановлення діагнозу апоплексії яєч-

ника та госпіталізації пацієнтки, або після спроби консервативного лікування. У нашій клініці допускається консервативне лікування апоплексії яєчника у гемодинамічно стабільних клінічних випадках. За пацієнтками, які одержували консервативне лікування, здійснювали динамічне спостереження з ультразвуковим моніторингом. Лапароскопію виконували за загальноприйнятою методикою під ендотрахеальним наркозом із використанням моно- та біполярної електрохірургічної техніки [3].

Статистичну обробку одержаних результатів проводили із застосуванням програмного забезпечення Statistica 5.5 (Stat Soft Inc., США).

Результати дослідження та їх обговорення

Вік спостережуваних хворих варіював від 17 до 55 років (у середньому — $28,3 \pm 5,2$) року. Більшість хворих (59 %) була у віковому проміжку від 20 до 30 років. Для пацієнок I і II груп середній вік дорівнював $(27,3 \pm 6,8)$ і $(29,7 \pm 7,3)$ року відповідно.

При дослідженні дітородної функції виявлено, що жодного разу не вагітніли 50 (45,4 %) пацієнок. Жінок, що не народжували, було 65 (59,0 %). Аборти

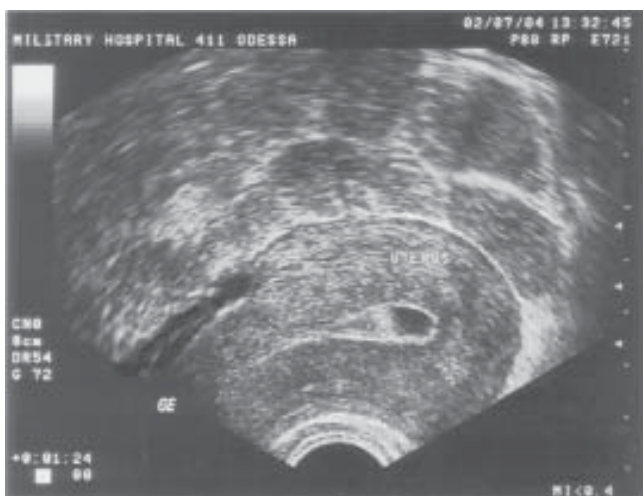


Рис. 1. Ехограма 1-го типу: висота рівня рідини нижча або на рівні перешийка матки



Рис. 2. Ехограма 2-го типу: ехогенна смужка рідини досягає середини тіла матки

в анамнезі були у 51 (46,3 %) пацієнтки. Болі внизу живота в другій фазі менструального циклу відмічали 87 (79,0 %) жінок, а в першій — 12 (10,9 %). У 9 (8,1 %) випадках у пацієнток була затримка чергового місячного — від 3 днів до місяця. Із них у 2 (1,8 %) пацієнток виявлена маткова вагітність раннього терміну.

Середні показники систолічного та діастолічного артеріального тиску серед пацієнток I і II груп становили $(117,9 \pm 10,7)/(71,5 \pm 6,9)$ та $(114,7 \pm 11,3)/(67,8 \pm 6,5)$ мм рт. ст. відповідно. Середня частота пульсу у пацієнток I групи дорівнювала $(87,8 \pm 8,9)$ уд/хв, а у пацієнток II групи — $(86,7 \pm 8,5)$ уд/хв. Значна статистична відмінність спостерігалася у показниках середнього рівня гемоглобіну у пацієнток I і II груп і дорівнювала $(121,4 \pm 11,5)$ і $(103,7 \pm 9,7)$ г/л відповідно ($t=32,2$; $P<0,001$).

Провідним клінічним симптомом при яєчниковій кровотечі був тазовий біль. Однак інтенсивний гострий біль частіше діагностувався у пацієнток із крововтратою більше 300 мл, ніж у хворих із гемоперитонеумом до 300 мл (53,7 і 21,5 % відповідно).

Більше половини пацієнток із гемоперитонеумом, що не перевищував 300 мл (I група), від-

значали помірний або незначний ниючий біль унизу живота, який супроводжувався підвищенням температури тіла до субфебрильних показників — 41 (61,1 %) пацієнтка. Незначні тазові болі спостерігалися тільки у 4 (9,3 %) пацієнток II групи.

У 30 (69,7 %) пацієнток II групи напад болю виникав у другу фазу менструального циклу, а серед 45 (67,1 %) жінок I групи захворювання розвивалося у середині менструального циклу.

Для пацієнток I групи з вираженим больовим синдромом — 51 (76,1 %) жінка — було характерне раннє звертання по медичну допомогу в стаціонар (протягом перших 2 год від початку нападу). У кожній третій пацієнтки з крововтратою понад 300 мл апоплексія яєчника розвинулася найближчим часом після статевого акту, на відміну від пацієнток I групи — 13,5 % випадків.

При аналізі характеру рисунків ультразвукових ехограм малого таза, виконаних у сагітальній площині, виявлено, що ехограми 1-го і 2-го типів зареєстровані у 61 (91,0 %) пацієнтки I групи. Серед пацієнток II групи ехограми цих типів виявлені тільки у 24 (55,8 %) жінок. Ехограми 3-го і 4-го типів у пацієнток II групи наявні в 14 (32,5 %) і 9 (20,9 %) випадках

відповідно, а у жінок I групи — у 5 (7,4 %) і 2 (2,9 %) випадках.

У 80 % пацієнток із гемоперитонеумом понад 1000 мл під час УЗД додатково виявляли гіперехогенну вільну рідину в міхурово-матковому просторі, навколо яєчників, що відповідало ехограмам 4-го типу, а також додатково спостерігали утворення неправильної форми, підвищеної ехогенності, що свідчило про наявність згустків крові.

У процесі дослідження виявлені клінічні, лабораторні й ультразвукові ознаки, характерні для хворих на апоплексію яєчника з об'ємом гемоперитонеума більше 300 мл. До цих відмітних діагностичних ознак належать: наявність вираженого тазового болю; зниження рівня гемоглобіну до 100 г/л; підвищення ехогенної смужки рідини до рівня дна матки на ехограмах малого таза, виконаних вагінальним датчиком у сагітальній площині.

Визначення об'єму гемоперитонеума необхідне, оскільки рідина в дугласовому просторі може виявлятися практично в усіх випадках апоплексії яєчника, проте оперативного лікування потребують хворі з об'ємною інтраабдомінальною кровотечею [1–3]. Визначення об'єму вільної рідини, за даними транс-



Рис. 3. Ехограма 3-го типу: ехогенна смужка рідини на рівні або вище дна тіла матки

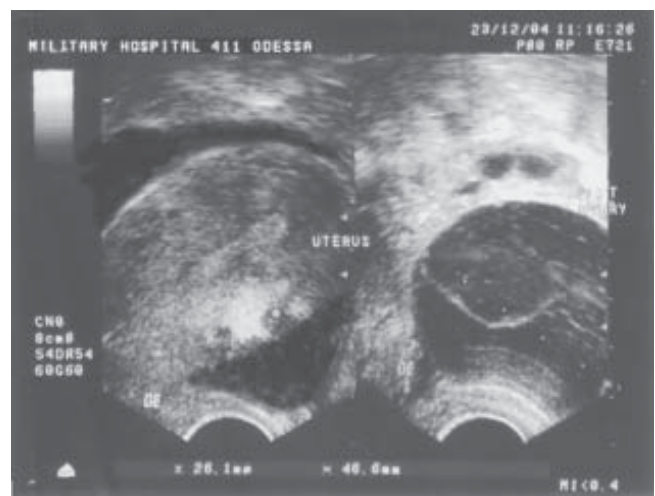


Рис. 4. Ехограма 4-го типу: вільна рідина визначається навколо яєчників і/або в міхурово-матковому просторі

вагінального УЗД малого таза у сагітальній площині, корелює з об'ємом гемоперитонеума, визначеного інтраопераційно. Інші існуючі методики визначення об'єму вільної рідини в малому тазі характеризуються меншою діагностичною точністю. Так, Н. Fernandez і співавтори диференціюють три види гемоперитонеума: менше 10 мл, від 10 до 100 мл і більше 100 мл, без якихось точних ультразвукових критеріїв. М. Atri і співавтори описують об'єм інтраперитонеальної рідини як маленький, помірний або великий. Ці методики досить часто використовуються в практичній діяльності з метою опису об'єму гемоперитонеума.

Запропонований облік діагностичних ознак визначення об'єму гемоперитонеума у пацієнок з апоплексією яєчника може використовуватися з метою диференційованого відбору хворих для консервативного або оперативного лікування. У разі апоплексії яєчника, якщо відсутні зазначені діагностичні ознаки, об'єм внутрішньочеревної кровотечі не перевищує 300 мл, що допускає проведення консервативного лікування.

Облік обраних діагностичних критеріїв може застосову-

ватися при динамічному спостереженні за пацієнтками з яєчниковими крововиливами. У разі посилення інтенсивності тазового болю, підвищення рівня рідини до дна тіла матки на трансвагінальних ехограмах у сагітальній площині, зменшення концентрації гемоглобіну крові слід негайно переглянути тактику лікування. Перевагу слід віддавати лапароскопічному оперативному втручанню.

Висновки

Таким чином, діагностика клінічної форми апоплексії яєчника, яка супроводжується інтраперитонеальною кровотечею об'ємом більше 300 мл, ґрунтується на комплексній оцінці клінічних, лабораторних й ультразвукових даних. Неінвазивна діагностика об'єму гемоперитонеума у разі апоплексії яєчника дозволяє провести диференційований відбір пацієнок для консервативного або оперативного лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Айламазян Э. К. Неотложная помощь при экстренных состояниях в гинекологии / Э. К. Айламазян, И. Т. Рябцева. — Н. Новгород : НГМА, 2003. — 183 с.

2. Гладчук І. З. Апоплексія яєчника в сучасній гінекології / І. З. Гладчук, В. Л. Кожаків, О. В. Якименко // Репродуктивное здоровье женщины. — 2005. — № 4 (24). — С. 56-58.

3. Запорожан В. Н. Акушерство и гинекология : учебник. В 2-х кн. / В. Н. Запорожан. — К. : Здоров'я, 2001. — Кн. 2. Гинекология. — 328 с.

4. Озерская И. А. Эхография в гинекологии / И. А. Озерская. — М. : МЕДИКА, 2005. — 292 с.

5. Хачкарузов С. Г. УЗИ в гинекологии. Симптоматика. Диагностические трудности и ошибки / С. Г. Хачкарузов. — СПб. : ЭЛБИ, 1999.

6. The use of a pretherapeutic, predictive score to determine inclusion criteria for the non-surgical treatment of ectopic pregnancy / Н. Fernandez, С. Lelaidier, V. Thouvenez, R. Frydman // Hum. Reprod. — 1991. — Vol. 6. — P. 995-998.

7. Role of endovaginal sonography in the diagnosis and management of ectopic pregnancy / М. Atri, С. Leduc, P. Gillett [et al.] // Radiographics. — 1996. — Vol. 16. — P. 755-774.

8. Ultrasonographic and clinical Appearance of Hemorrhagic Ovarian Cyst Diagnosed by Transvaginal Scan / N. Yoshihiro, I. Kaisuke, S. Takao [et al.] // J. Nippon Med. Sch. — 2003. — Vol. 70 (3). — P. 243-248.

9. Tanaka T. Non-operative management of ovarian hemorrhage with massive intraabdominal hemorrhage / T. Tanaka // Osaka City Med. J. — 1997, Jun. — Vol. 43 (1). — P. 7-14.

УДК 618.14-002-08:615.849

І. З. Гладчук, О. Я. Назаренко, О. В. Якименко, Є. А. Дунай

ДІАГНОСТИКА ОБ'ЄМУ ІНТРААБДОМІНАЛЬНОЇ КРОВОТЕЧІ У ПАЦІЄНОК З АПОПЛЕКСІЄЮ ЯЄЧНИКА

У процесі дослідження виявлені клінічні, лабораторні й ультразвукові ознаки, характерні для хворих на апоплексію яєчника з об'ємом гемоперитонеума більше 300 мл. До цих відмітних діагностичних ознак належать: наявність вираженого тазового болю; зниження рівня гемоглобіну до 100 г/л; підвищення ехогенної смужки рідини до рівня дна матки на ехограмах малого таза, виконаних вагінальним датчиком у сагітальній площині. Запропонований облік діагностичних ознак визначення об'єму гемоперитонеума у пацієнок з апоплексією яєчника може використовуватися з метою диференційованого відбору пацієнок для консервативного або оперативного лікування. У випадках апоплексії яєчника, де відсутні зазначені діагностичні ознаки, об'єм внутрішньочеревної кровотечі не перевищує 300 мл, що допускає проведення консервативного лікування.

Ключові слова: апоплексія яєчника, діагностика, гемоперитонеум.

UDC 618.14-002-08:615.849

I. Z. Gladchuk, O. Ya. Nazarenko, O. V. Yakimenko, Ye. A. Dunay

INTRAPERITONEAL BLEEDING VOLUME DIAGNOSIS IN PATIENTS WITH OVARIAN APOPLEXY

The clinical, laboratory and ultrasound symptoms that are characteristic for the patients with the ovarian apoplexy with the haemoperitoneum more than 300 ml were revealed. These symptoms are the following: pronounced pelvic pains, blood hemoglobin content decreasing till 100 g/l and saggittal transvaginal echogrammes signs of free liquid ascendance till uterus bottom. The authors concluded that diagnostic symptoms of the haemoperitoneum evaluation in patients with ovarian apoplexy could be used with the aim of their differential selection for the conservative or operative treatment. The conservative treatment of the ovarian apoplexy is possible in patients with above mentioned symptoms absence and the intraperitoneal bleeding volume less than 300 ml.

Key words: ovarian apoplexy, diagnostics, haemoperitoneum.

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА МІЖТКАНИННИХ КОНСТАНТ РОЗПОДІЛУ ЕТАНОЛУ ТА ЙОГО МЕТАБОЛІТІВ, ЩО ВИЗНАЧЕНІ МЕТОДАМИ АСИМПТОТИЧНОГО НАБЛИЖЕННЯ, ПЛОЩ ПІД ФАРМАКОКІНЕТИЧНИМИ КРИВИМИ ТА ЇХ КОМБІНАЦІЇ

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

Розподіл ліків між органами та тканинами організму є складним процесом, що залежить від багатьох факторів: фізико-хімічних властивостей речовини, певних структурних особливостей органа (ступінь васкуляризації органа чи тканини, інтенсивності перебігу метаболічних процесів, наявність гістогематичних бар'єрів або систем активного прямого чи зворотного транспорту та ін.) [1; 2]. У рамках загального апарату фармакокінетики процеси масопереносу у внутрішньому середовищі організму можуть бути виражені за допомогою констант міжкамерного розподілу, які, проте, є фіктивними величинами, оскільки до однієї камери можуть бути включені різні органи з близькими фармакокінетичними характеристиками. Більш раціональним з цього боку є використання такого показника, як константа розподілу між певним органом чи тканиною та плазмою крові завдяки безпосередньому наближенню до фізіологічного розподілу речовини в організмі в умовах сталого стану [3]. Існує кілька методів визначення констант розподілу, що мають свої підходи і використовують вхідні дані, які є експериментальними, з відповідною точністю. Беручи до уваги те, що для певних органів, зокрема, головного мозку, ступінь надходження речовини з крові є важливим показником ефективності прояву фармакологічної дії, аналіз і порівняння цих методів набувають суттєвого методичного значення.

Метою даної роботи є порівняльна оцінка методів визначення констант розподілу етанолу та його метаболітів — ацетальдегіду й оцтової кислоти — між плазмою крові та головним мозком, що характеризує особливості їх проникнення крізь гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ).

Матеріали та методи дослідження

Досліди проводилися на мишах масою 20–26 г, яких утримували в умовах вільного доступу до води та добової депривації їжі перед експериментом. Речовини, що досліджувалися (1^{14}C -етанол, 1^{14}C -ацетальдегід і 2^{14}C -оцтова кисло-

та, питома активність 0,23, 0,14 та 0,31 Ки/моль відповідно), вводили внутрішньовенно або перорально (інтрагастрально) у твіновій емульсії (Tween 80). Через певний проміжок часу тварин декапітували, зразки крові відбирали у попередньо гепаринізовані пробірки та центрифугували (4 тис. об/хв, 15 хв) для виділення формених елементів. До отриманої плазми ($0,2\text{ см}^3$) додавали $0,1\text{--}0,2\text{ см}^3$ Triton X-100, 10 см^3 сцинтилятора та визначали вміст радіоактивності на рідинному сцинтиляційному фотометрі Canberra PACKARD TRI CARB 2700. Таким же чином визначали вміст радіоактивного матеріалу у гомогенатах головного мозку ($1 : 4$, NaCl, 0,9 %, $0,2\text{--}0,4\text{ см}^3$) і розраховували питомий вміст радіоактивного матеріалу у плазмі крові (мкМоль/ см^3) або головному мозку (мкМоль/г). Отримані дані оброблені статистично за допомогою пакета програм MS Excel.

Результати дослідження та їх обговорення

При попередньому дослідженні фармакокінетики етанолу [4; 5], ацетальдегіду й оцтової кислоти [6] було встановлено, що для всіх цих сполук характерними є двофазний характер розподілу у плазмі крові та головному мозку, інтенсивне зниження концентрації у першій фазі (час напіврозподілу становить $(0,60 \pm 0,03)$, $(0,27 \pm 0,04)$ та $(0,14 \pm 0,02)$ год $^{-1}$ відповідно за даними у плазмі крові) при внутрішньовенному введенні та швидке всмоктування у шлунково-кишковому тракті (ШКТ) при інтрагастральному введенні. Наявність двофазного характеру розподілу цих сполук у головному мозку та плазмі крові, а також близькі значення відповідних фармакокінетичних показників дозволяють об'єднати їх до одного відсіку кінетичної схеми й розглядати процеси розподілу речовин між ними (принаймні, у тривалому часі) як рівноважні, на підставі чого можливе застосування трьох методів визначення констант розподілу (k_p) речовин між плазмою крові та головним мозком.

1. Визначення k_p за співвідношенням концентрацій у мозку та плазмі крові (асимптотичне наближення)

За умов рівноважного розподілу речовини між плазмою крові й органом (головний мозок) відповідні концентрації речовини в об'єктах дослідження зумовлені кількома факторами (як фізико-хімічними, так і біологічними), головним з яких є ліпофільність молекули. Сполуки з високим значенням $\log P$ нагромаджуються у жировій тканині, тимчасом як у плазмі крові їх концентрація є малою, та навпаки, для гідрофільних сполук їх об'єм розподілу наближається до загального об'єму крові. На підставі цього можна визначити k_p як співвідношення концентрацій речовини, що досліджується, у головному мозку та плазмі крові через певний проміжок часу після введення (1), але на практиці використовується співвідношення середньої концентрації речовини протягом певного проміжку часу (2), за який досягається встановлення рівноваги (рис. 1, а):

$$k_p = \frac{C_t^{\text{мозок}}}{C_t^{\text{плазма}}}, \quad (1)$$

$$k_p = \frac{\bar{C}_t^{\text{мозок}}}{\bar{C}_t^{\text{плазма}}}, \quad (2)$$

де $C_t^{\text{мозок}}$ і $C_t^{\text{плазма}}$ — концентрація речовини у мозку та плазмі крові у час t .

Оскільки розрахункове значення k_p при аналізі окремих даних при тривалому часі асимптотично наближається до реальної величини, цей метод на здобув назви асимптотичного.

Аналіз фармакокінетики етанолу та його основних метаболітів — ацетальдегіду й оцтової кислоти (табл. 1–3) — цим методом демонструє, що збільшення дози речовини, яка вводиться інтрагастрально, призводить до зменшення її кількості, що надходить у головний мозок. Зважаючи на те, що величина k_p при внутрішньовенному введенні є максимальною, можливе пояснення цього — зменшення кількості речовини, що всмоктується у ШКТ. У випадку етанолу (див. табл. 1) різниця між значеннями k_p не є статистично вірогідною, тимчасом як для ацетальдегіду (див. табл. 2) при інтрагастральному введенні цей показник змінюється практично у 1,5 рази, а при введенні оцтової кислоти (див. табл. 3) — майже у 5 разів і не є пропорційним до дози сполуки, що вводилася. Вочевидь, це зумовлене зростанням концентрації радіоактивного матеріалу у плазмі крові зі збільшенням дози та зменшенням ефективної кількості речовини, що долає ГЕБ. Слід брати до уваги також той факт, що у низці «етанол-ацетальдегід-оцтова кислота» етанолу притаманний найповільніший процес метаболізму (що здійснюється за допомогою алкогільдегідрогенази та при певній концентрації субстрату описується кінетикою нульового по-

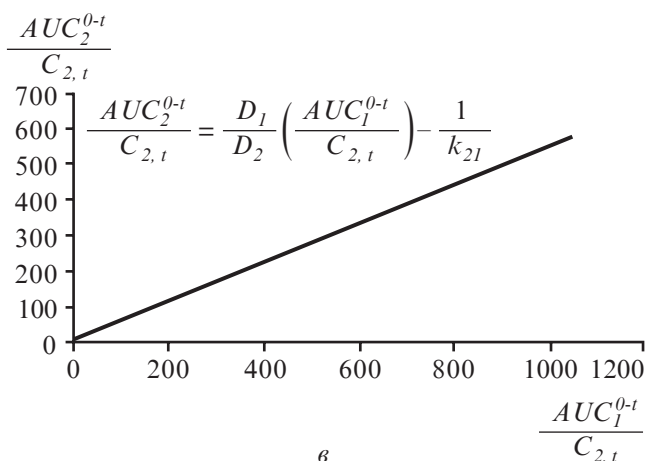
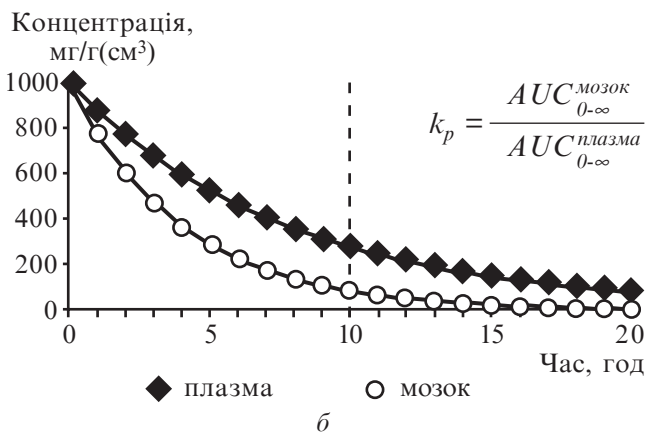
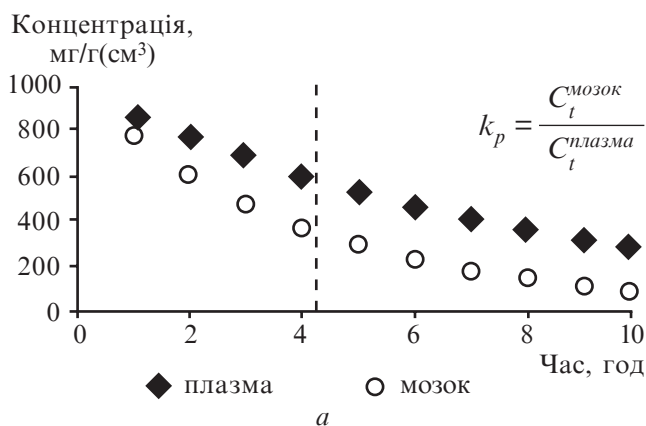


Рис. 1. Схематичне графічне зображення методів визначення константи розподілу (k_p) між кров'ю та головним мозком: а — асимптотичний метод співвідношення концентрацій; б — метод порівняння площ під концентраційними кривими у відповідному органі; в — комбінований метод аналізу зростання інтервалів під концентраційними кривими

ряду [7; 8]), тимчасом як ацетальдегід досить швидко окиснюється до оцтової кислоти [9] (насичення альдегіддегідрогеназ здійснюється при значно великих концентраціях субстрату [10]), а сама оцтова кислота у вигляді ацетату бере участь у багатьох метаболічних перетвореннях [11]. Внаслідок цього значення k_p для етанолу є близькими, тимчасом як для ацетальдегіду, а ще більше для оцтової кислоти, на розрахунок k_p впливає збільшення кількості інших метаболітів.

Таблиця 1

Розрахунок константи розподілу (k_p) етанолу між плазмою крові та головним мозком різними методами

Метод розрахунку k_p	Доза та шлях введення		
	5 мМоль/кг, внутрішньовенне	20 мМоль/кг, внутрішньовенне	20 мМоль/кг, інтрагастральне
Співвідношення концентрацій	1,11± ±0,13	0,84± ±0,09	0,78± ±0,02
Співвідношення інтервалів (площ під фармакокінетичними кривими)	1,05± ±0,18	1,46± ±0,26	1,82± ±0,41
Співвідношення площ, що зростають відповідно до концентрації	1,06± ±0,20	0,78± ±0,13	0,79± ±0,19

Недоліком методу визначення k_p за співвідношенням концентрацій речовини у плазмі та мозку слід вважати суб'єктивну оцінку вибору часових інтервалів, коли досягається рівновага у процесах масопереносу, а також значне відхилення початкових концентрацій сполуки одразу після введення та використання тільки певної частини експериментальних даних.

2. Визначення k_p за співвідношенням інтервалів концентрацій (площ під фармакокінетичними кривими) у мозку та плазмі крові

Формально подібним до першого методу є використання як показника, що відбиває кількість речовини у мозку чи плазмі крові, не концентрації у певний момент часу, а її інтегральної характе-

ристики — площі під всією фармакокінетичною кривою вмісту речовини (див. рис. 1, б). Величина k_p визначається так:

$$k_p = \frac{\int_0^{\infty} C(t)_{\text{мозок}}}{\int_0^{\infty} C(t)_{\text{плазма}}} = \frac{AUC_{0-\infty}^{\text{мозок}}}{AUC_{0-\infty}^{\text{плазма}}}, \quad (3)$$

де $AUC_{\text{мозок}}$ і $AUC_{\text{плазма}}$ — площі під фармакокінетичними кривими вмісту речовини, що досліджується, у головному мозку чи плазмі крові відповідно. На практиці величину $AUC_{0-\infty}$ визначають як суму площ під концентраційною кривою речовини в органі (чи тканині) протягом експерименту (розраховується методом трапецій) та площею під термінальною ділянкою кривої (як співвідношення термінальної концентрації речовини в органі до константи її елімінації, k_{el}):

$$AUC_{0-\infty} = AUC_{0-t} + AUC_{t-\infty} = C_t t_1 + \sum_{i=t_2}^t \frac{C_i + C_{i+1}}{2} (t_{i+1} - t_i) + \frac{C_t}{k_{el}} \quad (4)$$

Таким чином, при аналізі використовується весь набір експериментальних даних, а також враховується загальна динаміка процесу виведення речовини з органа, що впливає на коливання її концентрації протягом часу.

Застосування цього методу при аналізі експериментальних даних із фармакокінетики етанолу, ацетальдегіду й оцтової кислоти дозволяє визначити певні відмінності у характері розподілу цих речовин (див. табл. 1–3). Так, у разі етанолу (див. табл. 1) помітне невірогідне зростання величини k_p при зміні шляху його введення, тимчасом як при внутрішньовенному введенні доз

Таблиця 2

Розрахунок константи розподілу (k_p) ацетальдегіду між плазмою крові та головним мозком різними методами

Метод розрахунку k_p	Доза та шлях введення			
	10 мМоль/кг, внутрішньовенне	10 мМоль/кг, інтрагастральне	20 мМоль/кг, інтрагастральне	40 мМоль/кг, інтрагастральне
Співвідношення концентрацій	2,24± ±0,37	3,51± ±0,27	1,50± ±0,18	1,27± ±0,19
Співвідношення інтервалів (площ під фармакокінетичними кривими)	2,05± ±0,52	5,68± ±0,72	1,55± ±0,32	1,21± ±0,33
Співвідношення площ, що зростають відповідно до концентрації	2,11± ±0,59	2,87± ±0,37	1,31± ±0,25	1,22± ±0,30

Таблиця 3

Розрахунок константи розподілу (k_p) оцтової кислоти між плазмою крові та головним мозком різними методами

Метод розрахунку k_p	Доза та шлях введення			
	2 мМоль/кг, внутрішньовенне	2 мМоль/кг, інтрагастральне	5 мМоль/кг, інтрагастральне	10 мМоль/кг, інтрагастральне
Співвідношення концентрацій	21,41± ±3,92	17,19± ±3,98	3,48± ±0,65	3,24± ±0,53
Співвідношення інтервалів (площ під фармакокінетичними кривими)	—	7,36± ±0,39	2,31± ±0,01	3,98± ±1,06
Співвідношення площ, що зростають залежно від концентрації	14,85± ±4,39	17,20± ±7,45	5,53± ±1,22	4,61± ±1,56

ця різниця є значно меншою. Пояснюється це тим, що основний метаболізм етанолу здійснюється у печінці [7; 8], тому нагромадження радіоактивних метаболітів при інтрагастральному шляху введення (коли вся доза речовини після всмоктування у ШКТ проходить через печінку) є значно більшим, ніж при внутрішньовенному введенні.

Навпаки, значення k_p ацетальдегіду (див. табл. 2), маючи загальну тенденцію до зниження зі зростанням дози, що вводиться, подібні до тих, що визначені за допомогою методу співвідношення концентрацій. У цьому разі найбільша розбіжність між даними спостерігається при введенні низьких доз ацетальдегіду, а при великих дозах розраховані різними методами значення k_p збігаються. Можна вважати, що пов'язане це зі зміною кількості радіоактивних метаболітів, які знаходяться у крові під час ензиматичного окиснення ацетальдегіду до оцтової кислоти [6].

Для неї спостерігається найбільше значення константи розподілу k_p , що зумовлене її спроможністю надходити до головного мозку (див. табл. 3). Зважаючи на гідрофільний характер речовини за умов внутрішнього середовища організму, а також зменшення k_p при збільшенні дози, що вводиться (за рахунок збільшення радіоактивного матеріалу у плазмі крові), ймовірно є наявність активного транспорту ацетату крізь ГЕБ та досягнення цим процесом насичення в інтервалі використаних доз [6].

Взагалі, одним із суттєвих джерел похибки у цьому методі є використання останнього члена у рівнянні (4) та досить низьке значення концентрації речовини, що наприкінці експерименту занижує цей показник, а його збільшення (яке відбувається частіше, наприклад, за рахунок нагромадження радіоактивних метаболітів) значно підвищує його внесок у загальну величину AUC . Менш важливою є похибка при розрахунку AUC впродовж часу експерименту — лінійна апроксимація на ділянці кривої, що знижується, призводить до деякого збільшення площі, але це стає досить критичним у разі значно великих часових інтервалів між взяттям проб.

3. Визначення k_p комбінованим методом з урахуванням зростання інтервалів концентрацій (площ під фармакокінетичними кривими) речовини у плазмі крові та головному мозку

Теоретичним обґрунтуванням цього методу є використання диференційного рівняння вмісту досліджуваної речовини у плазмі крові та головному мозку [12]:

$$\frac{dA_{2,t}}{dt} = k_{12}A_{1,t} - k_{21}A_{2,t},$$

де $A_{1,t}$ і $A_{2,t}$ — вміст речовини у плазмі крові та головному мозку відповідно; k_{12} і k_{21} — константи надходження речовини з плазми крові та головного мозку.

Інтегруванням цього рівняння за часом t і урахуванням того, що $A_{2,t} = C_{2,t}V_2$, перегрупуванням і заміною інтегралів на їх наближені значення площ під концентраційними кривими отримуємо:

$$\frac{AUC_2^{0-t}}{C_{2,t}} = \frac{D_1}{D_2} \left(\frac{AUC_1^{0-t}}{C_{2,t}} \right) - \frac{1}{k_{21}} \quad (5)$$

Регресійне рівняння є лінійним за будь-якого часу дослідження, а регресійні коефіцієнти дозволяють визначити важливі характеристики процесів масопереносу між тканинами, зокрема k_p (як кут нахилу прямої, див. рис. 1, в) [12].

Використання цього методу при аналізі розподілу етанолу та його метаболітів між плазмою крові та головним мозком демонструє (див. табл. 1–3), що визначене значення k_p збігається із показниками, отриманими іншими методами. Так, у разі етанолу встановлено, що завдяки повноті його всмоктування у ШКТ і насиченню процесів його біотрансформації та надходження до головного мозку введення навіть високих доз (20 мМоль/кг, див. табл. 1) не призводить до зміни у розподілі між плазмою крові та головним мозком, як це вважалося при використанні як аналітичного апарату методу співвідношення концентрацій. Навпаки, введення доз ацетальдегіду, що збільшуються, приводить до поступового (а в інтервалі доз від 20 до 40 мМоль/кг — невиразного та статистично невірогідного) зменшення його надходження до головного мозку, що відбивається зменшенням k_p . У разі оцтової кислоти цей метод надав змогу оцінити значення k_p , незважаючи на значні коливання концентрації речовини у головному мозку та плазмі крові тварин протягом експерименту. Загалом, цей метод дозволяє отримувати стабільні результати, використовуючи дані усього концентраційного профілю й уникати похибки, пов'язаної або з асимптотичним наближенням, або з неточним визначенням термінальної концентрації.

Наведені методи визначення k_p можуть використовуватись як самостійно, так і разом. Вибір кожного конкретного методу залежить від умов проведення експерименту й отриманих даних, але найбільш доцільним і зручним є застосування комбінованого методу з урахуванням зростання інтервалів (площ під фармакокінетичними кривими) концентрацій речовини у плазмі крові та головному мозку.

ЛІТЕРАТУРА

1. Golden P. L. Blood-brain barrier efflux transport / P. L. Golden, G. M. Pollack // J. Pharm. Sci. — 2003. — Vol. 92. — P. 1739-1753.
2. Головенко Н. Я. Физико-химическая фармакология / Н. Я. Головенко. — Одесса : Астропринт, 2004. — 720 с.
3. Development of a computational approach to predict blood-brain barrier permeability / X. Liu, M. Tu, R. S. Kelly [et al.] // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 2004. — Vol. 32, N 1. — P. 132-139.

4. *Особливості фармакокінетики етанолу в організмі білих мишей* / М. Я. Головенко, В. Б. Ларіонов, І. Ю. Борисяк, О. Б. Ліхота // *Медична хімія*. — 2007. — Т. 2, № 2. — С. 60-63.

5. *Ларіонов В. Б.* Співвідношення мозок/плазма крові концентрацій етанолу при його внутрішньовенному та інтрагастральному введенні мишам / В. Б. Ларіонов // *Досягнення біології та медицини*. — 2007. — № 2 (10). — С. 42-46.

6. *Physiological and clinical aspects of short-chain fatty acids* / ed. J. H. Cummings, J. L. Rombeau, T. Sakata. — Cambridge University Press, 1995. — 575 p.

7. *Wagner J. G.* Parameters V_m and K_m for elimination of alcohol in young male subjects / J. G. Wagner, P. Wilkinson, D. Ganes // *Alcohol and Alcoholism*. — 1989. — Vol. 24. — P. 555-564.

8. *Umulis D.* A physiological based model for ethanol and acetaldehyde metabolism in human beings / D. Umulis,

N. Giirmen, P. Singh // *Alcohol*. — 2005. — Vol. 35. — P. 3-12.

9. *Влияние ацетальдегида на этанол- и ацетальдегид-метаболизирующие системы печени и мозга крыс* / Л. Р. Бардина, Л. С. Пронько, В. И. Сатановская, А. Б. Козьмич // *Український біохімічний журнал*. — 2003. — Т. 75, № 6. — С. 129-133.

10. *Sippel H.* The role of acetaldehyde in the actions of ethanol / H. Sippel, C. Eriksson // *The Finnish Foundation for Alcohol Studies*. — 1975. — Vol. 23. — P. 149-157.

11. *Cumming J. H.* Physiological and clinical aspects of short-chain fatty acids / J. H. Cumming, J. L. Rombeau, Takashi Sakata // Cambridge University Press, 2004. — 575 p.

12. *Зінковський В. Г.* Розробка методів позамоделного аналізу процесів розподілу ксенобіотиків між кров'ю, органами й тканинами при їхньому одноразовому введенні в організм / В. Г. Зінковський, С. І. Шукін // *Досягнення біології та медицини*. — 2005. — № 2 (6). — С. 27-32.

УДК 577.151.121:092.9

В. Б. Ларіонов

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА МІЖТКАНИННИХ КОНСТАНТ РОЗПОДІЛУ ЕТАНОЛУ ТА ЙОГО МЕТАБОЛІТІВ, ЩО ВИЗНАЧЕНІ МЕТОДАМИ АСИМПТОТИЧНОГО НАБЛИЖЕННЯ ПЛОЩ ПІД ФАРМАКОКІНЕТИЧНИМИ КРИВИМИ ТА ЇХ КОМБІНАЦІЇ

Використання констант розподілу між органами та кров'ю, завдяки безпосередньому наближенню до фізіологічного розподілу, є одним із зручних засобів кількісної оцінки масопереносу речовин. Метою роботи була порівняльна оцінка методів визначення констант розподілу для етанолу, ацетальдегіду й оцтової кислоти.

Досліди проводилися на білих мишах-самцях, ^{14}C -речовини вводили інтрагастрально та перорально у різних дозах, вміст радіоактивного матеріалу визначали методом рідинної сцинтиляційної фотометрії.

Встановлено, що комбінація методів асимптотичного наближення та площ під фармакокінетичними кривими є найбільш зручним методом визначення константи розподілу.

Ключові слова: етанол, ацетальдегід, оцтова кислота, константа розподілу.

UDC 577.151.121:092.9

V. B. Lariionov

THE COMPARATIVE CHARACTERIZATION OF THE DISTRIBUTION CONSTANTS FOR ETHANOL AND ITS METHABOLITES, DETERMINED BY THE METHODS OF ASYMPTOTIC APPROXIMATION, AREAS UNDER THE CURVES AND THEIR COMBINATION

The using of the distribution constants between organs and blood because of its physiological base is one of the useful methods for substance mass-balance evaluation. The aim of this work was comparative estimation of distribution constant determination methods for ethanol, acetaldehyde and acetic acid.

Experiments were carried out on white male mice. ^{14}C substances were administered intragastrally and intravenously in different doses. The radioactive compounds quantity was detected with the liquid scintillation photometry.

It was shown that combination of both asymptotic method and method of areas under the curves is the most useful for distribution constant determination.

Key words: ethanol, acetaldehyde, acetic acid, distribution constant.

УДК 616.12-008+616.153.1

Н. Г. Малюкова, канд. мед. наук

КОРЕЛЯЦІЙНІ ЗВ'ЯЗКИ АКТИВНОСТІ ФЕРМЕНТІВ КРОВІ З ПОКАЗНИКАМИ ГОМЕОСТАЗУ ПРИ ХРОНІЧНІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ

Запорізька медична академія післядипломної освіти

Сьогодні відзначається зростання кількості хворих із хронічною серцевою недостатністю (ХСН) і підвищення летальності від цієї недуги. Лікування ХСН, незважаючи на величезну кількість досліджень, і до-

тепер є проблемою сучасної медицини. Безпосередньою причиною декомпенсації ХСН (незалежно від нозологічної форми, що лежить в основі ураження серцево-судинної системи) можуть бути різні стани, які са-

мі по собі звичайно не призводять до ХСН [1]. В останні роки встановлено, що видужання при патологічному процесі відбувається за рахунок органів і систем, не утягнутих у сферу uszkodження завдяки інтегруючій

Показники ферментів крові при ішемічній хворобі серця та хронічній серцевій недостатності

Групи хворих	АСТ, МО/л	АЛТ, МО/л	АСТ/АЛТ	ЛДГ, МО/л	КК, МО/л	Амілаза, МО/л
Контроль	27,5±17,5	39,0±29,0	1,33±0,42	242,5±122,5	65,0±65,0	22,0±10,0
ІХС	42,4±5,0	37,3±2,5	1,29±0,24	293,4±12,7	120,8±21,6	27,3±3,3
ХСН І ст.	33,8±1,4	34,5±1,4	1,09±0,02	307,0±8,8	149,9±22,9	30,9±2,2
ХСН ІІА ст.	32,7±1,7	33,8±1,5	1,19±0,07	314,2±14,6	107,5±13,3	28,7±5,8
ХСН ІІБ-ІІІ ст.	46,8± ±2,2**, ***	41,9± ±2,0**, ***	1,17± ±0,04	449,8± ±23,8*, **, ***	81,7± ±11,2**	20,6± ±1,6**

Примітки: 1. * — зміни вірогідні (P<0,05) щодо хворих на ІХС.
2. ** — зміни вірогідні (P<0,05) щодо хворих на ХСН І ст.
3. *** — зміни вірогідні (P<0,05) щодо хворих на ХСН ІІА ст.

ролі крові. Біохімічні показники крові є параметрами, що відбивають реакцію не тільки ураженого органа, але і всього організму на якісно іншому рівні [2]. Тому визначення кореляційних зв'язків ферментів (активність яких свідчить про загальну реакцію організму на патологічний процес [3]) із показниками гомеостазу при ХСН може виявити нові шляхи корекції цього важкого захворювання.

Мета роботи — визначити кореляційні зв'язки активності ферментів крові з показниками гомеостазу при ХСН, зумовленій ішемічною хворобою серця (ІХС), і проаналізувати їх.

Матеріали та методи дослідження

У 267 хворих на ІХС та у 1509 хворих на ХСН, обумовлену ІХС (у тому числі І ст. — 660, ІІА ст. — 440, ІІБ-ІІІ ст. — 409), колометрично і спектрофотометрично визначені активність аспартатамінотрансферази (АСТ), аланінамінотрансферази (АЛТ), лактатдегідрогенази (ЛДГ), креатинкінази (КК), амілази крові, проведено їх кореляційне зіставлення з показниками червоної та білої крові, ліпідного, білкового і вуглеводного обміну, коагулограми. Крім того, у 16 хворих на ІХС і у 55 — на ХСН (І ст. — 21, ІІА ст. — 18, ІІБ-ІІІ ст. — 16) радіоімуннологічно досліджено плазмову активність реніну (АР), концентрацію альдостерону, ад-

ренокортикотропного гормону, кортизолу, натрій-уретичного пептиду (НУП), вазопресину; у 6 осіб із ІХС та у 47 із ХСН (І ст. — 14, ІІА ст. — 17, ІІБ-ІІІ ст. — 16) визначені біохімічні показники пероксидного окиснення ліпідів — антиоксидантної системи (ПОЛ-АОС). Статистична обробка здійснена за допомогою комп'ютерної програми Microsoft Excel for Windows 2000.

Результати дослідження та їх обговорення

Оскільки ферментемію трактують як наслідок руйнування клітин (цитолізу), багатих на цей фермент (печінка, серце, нирки) [4], то визначення активності досліджуваних ферментів крові при ІХС у межах контролю, очевидно, свідчило про відсутність гострих форм захворювання у цих хворих (табл. 1).

Вірогідна кореляція при ІХС активності АЛТ і ЛДГ із віком (табл. 2), напевне, характеризувала процес дезадаптації, що супроводжується віковим зниженням ферментної активності [5] і виходом у досліджувану патологію. Позитивна кореляція концентрації фібриногену (Ф) із ЛДГ указувала на спряженість синтезувальної функції печінки з взаємоперетворенням пірувату та лактату крові, співвідношення АСТ/АЛТ (коефіцієнт де Рітіса) і ЛДГ із натрієм — на роль метаболізму амінокислот у функціонуванні натрій-калієвого насоса та збереження біоелектричного потенціалу клітинних мембран. Одночасно ЛДГ забезпечує аеробний варіант гліколізу в анаеробній системі еритроцитів і контролює еритроліз селезінкою і гаптоглобіном через токсичність гемоглобіну, що виявляється ві-

Таблиця 2

Вірогідні (P<0,05) кореляційні зв'язки показників гомеостазу й активності ферментів при ішемічній хворобі серця

Показники	АСТ	АЛТ	АСТ/АЛТ	ЛДГ	КК	Амілаза
Вік		-0,213		-0,252		
Фібриноген				+0,381		
Натрій			+0,208	-0,342		
МСН				+0,467		
Лейкоцити		+0,197				
Глюкоза						-0,335
Альбумін						+0,721
АСТ		+0,763	+0,251	+0,374		
ЛДГ	+0,359	+0,294				

Таблиця 3

Вірогідні ($P < 0,05$) кореляційні зв'язки показників гомеостазу й активності ферментів при ХСН різної ваги, обумовленій ІХС

Стадія ХСН	АСТ	АЛТ	АСТ/АЛТ	ЛДГ	КК	Амілаза
I						
Зріст	+0,315					
АТс	-0,121					
Глюкоза		+0,090				
ПІ						-0,274
ЧР	+0,220					
ТЧ				+0,236		
Калій					-0,336	
МСV	+0,170					
Холестерин				-0,267	-0,353	
Гематокрит	+0,324	+0,282				-0,335
Паличкоядерні						-0,227
Тромбоцити						+0,569
Кортизол	-0,429					
МДА		-0,327		+0,789		
АК				+0,926		
АСТ		+0,669	+0,251		+0,484	
АЛТ					+0,254	
IIA						
Вік	-0,190	-0,165				
Глюкоза			+0,253			
ПІ		+0,139	-0,192	-0,248		
Калій					-0,552	
Натрій			+0,296			
МСV		+0,202				
МСН					-0,439	
Гематокрит	+0,324	+0,282		+0,291		
Лейкоцити					-0,683	
Білірубін						+0,336
Креатинін					+0,815	
НУП		+0,543				
АСТ		+0,311	+0,541	+0,479	+0,484	
АЛТ				+0,262		
IIБ-III						
Маса	-0,255					
ПІ			-0,213			
ТЧ				+0,317		-0,851
ЗБ				-0,370		
Альбумін				-0,539		
Білірубін				+0,339		
Гематокрит			+0,375			
Тромбоцити				+0,326		
Еритроцити					-0,603	
АР		+0,545				
АСТ		+0,308	+0,285			
АЛТ			-0,443			

рогідною вираженою кореляцією ЛДГ із вмістом гемоглобіну (HGB) в одному еритроциті (МСН). Кореляція АЛТ із кількістю лейкоцитів указувала на взаємозв'язок периферичного аланінтрансаміназного шляху білкового обміну з реакцією білого ростка кровотворної системи, можливо, у процесі адаптації до шляхів трансформації метаболізму атеросклеротичного генезу, що зумовило ІХС. На фоні перепадів детергентних субстратів ліпідного обміну відбуваються метаболічні зміни всього організму, про що свідчила пряма кореляція активності амілази з рівнем альбуміну й обернена — з рівнем глюкози. Порушення мітохондріального окисного декарбоксілювання пірувату в кардіоміоцитах в умовах ішемії міокарда призводять до перекидання пулу субстратів вуглеводного (піруват, лактат) у пул субстратів білкового (глюкогенних амінокислот) обміну, що відбувається за участі трансаміназ і підтверджується кореляційною залежністю активності АЛТ, АСТ і ЛДГ при ІХС. Наявність при ІХС тісної вірогідної прямої кореляції активності АСТ і АЛТ, менш тісної АСТ і ЛДГ і слабкої — АСТ із коефіцієнтом де Рітиса свідчила про спряженість енергетичного метаболізму міокарда і клітин печінки навіть за відсутності ХСН. Імовірно, порушення метаболізму білків, жирів, вуглеводів саме в гепатоцитах початково є попередником і передумовою для виникнення більш глибоких зрушень гомеостазу, дисліпотеїдемії, ушкоджень інших органів і систем, що відбивається на стані міокарда і виявляється маніфестацією ІХС.

Істотні відмінності у характері та величині кореляційних зв'язків активності ферментів із показниками гомеостазу при ХСН I ст. (табл. 3) за відсутності розходжень їх абсолютних величин і даних здорових осіб і хворих на ІХС (див. табл. 1), напевне, свідчили про роль ферментів як у процесах, що призводять до ХСН, так і у підтримці метаболізму при зміні гемо-

динамічних характеристик в умовах її виникнення. Вірогідна позитивна кореляція АСТ із підвищенням характеризувала взаємозв'язок ферментемії з індексом маси тіла, що спостерігається також у здорових осіб [2], і, імовірно, зумовлено величиною клітинної маси, а негативна — коефіцієнта де Рітіса з масою — визначала роль «печінкового» компонента коефіцієнта у зміні маси тіла. За рахунок переведення аланіну в піруват із використанням останнього у глюконеогенезі підвищуються субстратні взаємозв'язки, а рівень глюкози залежить від активності АЛТ, що виявляється слабкою, але вірогідною кореляцією АЛТ із показником глюкози крові та свідчить про роль трансаміназ у процесах виникнення факторів ризику атерогенезу і ХСН — порушень вуглеводного обміну. Виявлений при ХСН І ст. взаємозв'язок АСТ й артеріального тиску (АТ) систолічного (АТс) характеризував можливу участь аспартаттрансаміназного шляху білкового обміну в патогенезі артеріальної гіпертензії, яка також є фактором ризику ІХС і ХСН.

Печінка — центральна ланка регуляції згортання крові. Гепатоцити синтезують Ф, активатори й інгібітори каскаду ферментативних реакцій [6] і кореляції АСТ, ЛДГ, амілази крові з показниками протромбінового індексу (ПІ), часу рекальцифікації (ЧР), тромбінового часу (ТЧ) свідчать про роль печінки в регуляції згортання крові. Калій, концентрація якого при ХСН знижується, відіграє особливу роль у скороченні міофібрил серця. Негативна кореляція калію і КК (найбільший вміст якої відзначено в міокарді та скелетних м'язах, підвищується при ураженні поперечно-смугастої мускулатури) [4] указувала на роль скелетних м'язів у збереженні електролітного поля, що оточує серце. Виявлення тієї або іншої активності внутрішньоклітинних ферментів у сироватці крові в нормі зв'язу-

ють із тим, що для підтримки певної щільності клітинної мембрани потрібна постійна витрата енергії [7]. Тому кореляції АСТ із середнім клітинним об'ємом еритроцита (МСV) характеризували значення функції печінки (ймовірного розладу обміну вітаміну В12) у відновленні цілості мембрани і, тим самим, збереженні форми еритроцитів. Негативний взаємозв'язок ЛДГ і КК із рівнем холестерину (ХС) указував на участь гепатоцитів і скелетних м'язів у процесах обміну ліпідів, кореляції АСТ і АЛТ із гематокритом — на роль печінки у збереженні загального об'єму еритроцитів.

Значення печінки як центрального органа хімічного гомеостазу організму в умовах ініціації ХСН І ст. підтверджувалося вірогідними кореляціями коефіцієнта де Рітіса із кількістю паличкоядерних лейкоцитів (спряженість ферментемії із запальними змінами крові), концентрацією сечовини (що характеризує етапи розщеплення білків і є кінцевим продуктом їхнього обміну; зниження синтезу характерне для ураження печінки), величиною КК, ЛДГ (виявляє взаємозумовленість функціонування серцевого, скелетних м'язів і печінки). Пряма кореляція кількості тромбоцитів й обернена кореляція гематокриту, відсотка паличкоядерних лейкоцитів із концентрацією амілази, очевидно, була зумовлена поєднаними порушеннями згортальної системи крові та вуглеводного обміну, які також визначають шляхи формування ІХС і ХСН. У нормі глюкокортикоїди значною мірою збільшують активність АСТ і АЛТ за рахунок зниження деградації білкової молекули ферменту та посттранскрипційного механізму біосинтезу ферменту [8]. Наявність негативної кореляції рівня кортизолу й АСТ свідчить про порушення даного механізму при ХСН І ст. Виявлена кореляція малонового діальдегіду (МДА) з АЛТ і ЛДГ й

активності каталази (АК) із ЛДГ указували на взаємозв'язок фізико-хімічних процесів ПОЛ-АОС з активністю ферментів, що контролюють початкові шляхи катаболізму амінокислот, тобто на спільність обмінних порушень у патогенезі ІХС і ХСН.

Оскільки КК належить до енергопродуктивної системи аденозинтрифосфату (АТФ) на рівні як клітини, так і цілісного організму з відновленими властивостями для ушкодження мембран і виконує вузлову регуляторну та специфічну роль у мозку (натрій-, калій-АТФаза), серці (кальцій-АТФаза), м'язах (аденозинова АТФаза), то поява при ХСН І ст., поряд із кореляцією між АСТ і АЛТ, АСТ і коефіцієнтом де Рітіса, кореляції АСТ і АЛТ із КК свідчила про інтенсифікацію системи активації до біоенергетичних потреб міокарда та м'язів при зміні їхнього кровопостачання і гормонального фону організму в умовах виникнення ХСН [2].

Порівняно із хворими на ІХС і ХСН І ст., зміна характеру кореляційних зв'язків активності ферментів і показників гомеостазу при ХСН ІІА ст. (див. табл. 3) із одночасною відсутністю розходжень у їхній активності (див. табл. 1), імовірно, свідчить про зменшення адаптаційно-компенсаторних можливостей, що проявилось прогресуванням недостатності кровообігу. Це підтверджує і вірогідна негативна кореляція АСТ і АЛТ із віком, зі збільшенням якого відзначається погіршення механізмів адаптації, зниження активності ферментів і порушення процесів їхньої індукції [5]. Вірогідна кореляція рівня глюкози і коефіцієнта де Рітіса вказувала на зростаюче зі збільшенням тяжкості ХСН значення у забезпеченні компенсації порушень вуглеводного обміну, а коефіцієнта де Рітіса, АЛТ і ЛДГ — із ПІ-зчеплених із функцією печінки змін системи коагуляції.

Поява при ХСН ІІА ст., поряд із негативною кореляцією

калію і КК, вірогідної позитивної кореляції натрію з коефіцієнтом де Рітиса вказувала на сполученість ослаблення скорочувальної функції серця, з якою тісно пов'язані зміни вмісту електролітів, із функцією скелетних м'язів і печінки. Кореляції АЛТ із МСВ і КК із МСН, гематокритного числа з АСТ, АЛТ, ЛДГ свідчили про роль печінки та скелетних м'язів у збереженні еритроцитами кисневого режиму в умовах лабільності кровообігу. Вірогідна негативна кореляція КК із кількістю лейкоцитів виявляла зростання запальних змін крові зі зниженням показника м'язової маси, а позитивна кореляція КК із креатиніном і АСТ — роль величини м'язової маси у забезпеченні метаболізму при зрушеннях системної гемодинаміки. Кореляція рівня НУП, який вважається маркером підвищення захворюваності та смертності при ХСН [9], й активності АЛТ характеризувала значення стану печінки в механізмах загальної адаптації. Зміна при ХСН ІА ст. величини кореляційного зв'язку між АСТ і АЛТ, кореляція між АСТ і КК, АСТ, АЛТ і ЛДГ вказувала на зростаючу роль ферментних систем у стабілізації гомеостазу при лабільності кровообігу.

Найголовнішим механізмом регуляції метаболізму є контроль кількості ферментів [10]. Вірогідне при ХСН ІБ–ІІІ ст., порівняно із ХСН І і ІА ст., збільшення активності АСТ (див. табл. 1) при вірогідній кореляції АСТ із масою (див. табл. 3), очевидно, свідчило про вплив маси тіла на ступінь збереження адаптаційно-компенсаторних механізмів у цих хворих. Зростання при ХСН ІБ–ІІІ ст., порівняно з ІХС, ХСН І і ІА ст., активності ЛДГ, відносно ХСН І і ІА ст. — активності АЛТ вказувало на прогресування з тяжкістю захворювання зрушень обмінних процесів, вірогідне зниження, щодо ХСН І ст., активності КК й амілази виявляло при ХСН ІБ–ІІІ ст.

Зменшення м'язової маси і зниження функції підшлункової залози. Негативна кореляція коефіцієнта де Рітиса з ПП і позитивна — активності ЛДГ із ТЧ і кількістю тромбоцитів характеризували сполученість шляху взаємоперетворення пірувату і лактату зі станом гемокоагуляції, кореляція ЛДГ із рівнем загального білка (ЗБ), альбуміном і білірубіном — із синтезом білка та пігментів. Кореляція гематокриту з коефіцієнтом де Рітиса й еритроцитів із КК виявляла роль печінки та скелетних м'язів у збереженні кровотворення при тяжкій декомпенсації. Кореляція АР з АЛТ вказувала на значення нейроендокринного статусу у забезпеченні життєдіяльності в умовах виражених порушень гомеостатичної рівноваги при ХСН ІБ–ІІІ ст. Поява у пацієнтів із ХСН ІБ–ІІІ ст. при кореляції АСТ і АЛТ, АСТ і коефіцієнта де Рітиса негативної кореляції коефіцієнта де Рітиса з АЛТ також характеризувала зростаючу при тяжкій декомпенсації роль печінки у збереженні гомеостатичної рівноваги.

Висновки

1. Кореляційні зв'язки активності ферментів із показниками гомеостазу характеризують значення біохімічних процесів обміну білків, жирів, вуглеводів і роль ферментів у шляхах метаболізму, які зумовлюють виникнення ІХС і ХСН.

2. Виявлені співвідношення активності АСТ, АЛТ, ЛДГ, КК і амілази та показників гомеостазу свідчать про спряженість обмінних процесів та функції органів і систем в умовах ІХС і ХСН.

3. Результати досліджень вказують на значну роль печінки та скелетних м'язів у забезпеченні адаптаційно-компенсаційних процесів при ІХС і ХСН.

4. Отримані дані підтверджують необхідність розробки нових методів терапії, спрямованих на відновлення нормальних шляхів метаболізму, зокрема, у

печінці й підшлунковій залозі для запобігання виникненню та розвитку, а також для лікування ІХС і ХСН.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Хроническая сердечная недостаточность. Вопросы этиологии, эпидемиологии, патогенеза (гемодинамические, нейрогуморальные, иммунные, генетические аспекты), диагностики и лечения* : учеб. пособие / В. В. Калюжин, О. В. Калюжин, А. Т. Тепляков, А. В. Караулов. — М. : ООО «МИА», 2006. — 288 с.
2. *Рослий И. М. Гипотеза: адаптивное значение ферментемии* / И. М. Рослий, С. В. Абрамов // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. — 2003. — № 3. — С. 5-9.
3. *Малая Л. Т. Хроническая сердечная недостаточность* / Л. Т. Малая, Ю. Г. Горб, И. Д. Рачинский. — К. : Здоров'я, 1994. — 624 с.
4. *Данилова Л. А. Анализы крови и мочи* / Л. А. Данилова. — 4-е изд., исправ. — СПб. : Салит-Медкнига, 2003. — 128 с.
5. *Физиология человека* / под ред. Р. Шмидта, Г. Тевса ; пер. с англ. — Т. 3. — М. : Мир, 2007. — 228 с.
6. *Ткачук В. А. Клиническая биохимия* / В. А. Ткачук. — М. : ГЕОТАР-МЕД, 2002. — 358 с.
7. *Подымова С. Д. Болезни печени* : рук. для врачей / С. Д. Подымова. — 2-е изд., перераб. и доп. — М. : Медицина, 1993. — 544 с.
8. *Голиков П. П. Рецепторные механизмы антиглюкокортикоидного эффекта при неотложных состояниях* / П. П. Голиков. — М. : Медицина, 2002. — 311 с.
9. *Елисеев О. М. Натрий-уретические пептиды. Эволюция знаний* / О. М. Елисеев // *Терапевтический архив*. — 2003. — Т. 75, № 9. — С. 40-45.
10. *Пехов А. П. Биология с основами экологии* : учебник / А. П. Пехов. — 5-е изд., стер. — СПб. : Лань, 2005. — 688 с.

КОРЕЛЯЦІЙНІ ЗВ'ЯЗКИ АКТИВНОСТІ ФЕРМЕНТІВ КРОВІ З ПОКАЗНИКАМИ ГОМЕОСТАЗУ ПРИ ХРОНІЧНІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ

Проведений кореляційний аналіз показників аспартат-і аланінамінотрансфераз, лактатдегідрогенази, креатинкінази, амілази, червоної та білої крові, ліпідного, білкового й вуглеводного обміну, коагулограми у 1776 пацієнтів, нейроендокринного статусу у 71, пероксидного окиснення ліпідів — антиоксидантної системи у 53 хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) і хронічну серцеву недостатність (ХСН). Виявлено значення біохімічних процесів обміну білків, жирів, вуглеводів і роль ферментів, печінки, скелетних м'язів у шляхах метаболізму, які зумовлюють виникнення ІХС і ХСН, спряженість функції органів і систем для забезпечення компенсації. Автори вважають необхідним розробку методів терапевтичного впливу, спрямованих на відновлення метаболізму, зокрема, у печінці та підшлунковій залозі, для запобігання розвитку ІХС і ХСН та лікування хворих.

Ключові слова: ферменти крові, показники гомеостазу, хронічна серцева недостатність.

CORRELATION CONNECTIONS OF BLOOD ENZYMES ACTIVITY WITH PARAMETERS OF HOMEOSTASIS AT CHRONIC HEART FAILURE

The correlation analysis of parameters of aspartate and alanine aminotransferase, lactate dehydrogenase, creatin kinase, amylase, red and white blood, lipid, protein and carbohydrate metabolism, coagulogram in 1,776 patients, neuroendocrine status in 71, processes of lipid peroxidation — antioxidant system in 53 patients suffering from ischemic heart disease (IHD) and chronic heart failure (CHF). There estimated biochemical processes of proteins, fats, carbohydrates metabolism and a role of the enzymes, the liver, skeletal muscles in metabolism path ways, which cause compensation providing IHD and CHF, conjugated function of organs and systems for maintenance of compensation is revealed. Development of methods of the therapeutic influence directed on restoration of metabolism, in particular, in the liver and pancreas for the prevention of IHD and CHF development and treatment is considered necessary.

Key words: enzymes of blood, parameters of homeostasis, chronic heart failure.

УДК 611.972/974:611.982:611.91:612.13:613.954

І. К. Нурметова,

І. Д. Кухар, *д-р мед. наук*

КОРЕЛЯЦІЇ ШИРИНИ ДИСТАЛЬНИХ ЕПІФІЗІВ ПЛЕЧА, ПЕРЕДПЛІЧЧЯ, СТЕГНА І ГОМІЛКИ З ПАРАМЕТРАМИ РЕОЕНЦЕФАЛОГРАМИ У ПІДЛІТКІВ РІЗНИХ СОМАТОТИПІВ

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

Вступ

Відомо, що виникнення будь-якого патологічного процесу в організмі людини залежить від взаємозв'язку ендогенних й екзогенних факторів, тому важливим є встановлення такого взаємозв'язку і шляхів впливу на нього. Комплексний підхід до дослідження людського організму дає можливість встановити роль того чи іншого фактора та взаємозалежність між зовнішніми і внутрішніми параметрами організму. Відповідно для визначення патологічних процесів необхідно чітко знати межі нормативних параметрів. На сучасному етапі розвитку медичної науки вже недостатньо розподілу людей на групи

за віковими та статевими відмінностями, адже навіть у представників таких груп спостерігаються певні варіації ознак, тому актуальним і цінним для діагностики та прогностичної медицини є дослідження можливих меж різноманітних нормативних параметрів залежно від соматотипу [1]. Адже визнано, що дослідження нормальної будови тіла та функцій організму неможливе без урахування конституційних і, зокрема, соматотипологічних особливостей [2]. Попри актуальність даних досліджень існує дефіцит інформації про зв'язок зовнішніх параметрів тіла людини як поліморфної структури з гемодинамічними показниками мозку [3].

Метою нашого дослідження стало встановлення взаємозв'язків ширини дистальних епіфізів плеча, передпліччя, стегна і гомілки з базовим імпедансом, амплітудними й інтервальними параметрами реоенцефалограми, дикротичним і діастолічним індексами, середньою швидкістю швидкого та повільного кровонаповнення, показниками тону мозкових артерій у міських підлітків залежно від соматотипу.

Матеріали та методи дослідження

Проведено комплексне обстеження 197 практично здорових міських підлітків мезоморфного, ектоморфного й ектоме-зоморфного соматотипів. До гру-

пи обстежуваних входили дівчатка віком від 12 до 15 років (101 особа) і хлопчики віком від 13 до 16 років (96 осіб) згідно зі схемою вікової періодизації онтогенезу (1965). За допомогою попереднього анкетування було відібрано представників української етнічної групи, які у третьому поколінні проживали на території Подільського регіону і не мали скарг на здоров'я на момент обстеження та хронічних захворювань в анамнезі, а також не підлягали хірургічним втручанням. Відібраним підліткам провели тестову скринінг-оцінку стану здоров'я. При встановленні будь-якої патології підлітків виключали з обстеження.

Реоенцефалографічні показники реєстрували за допомогою комп'ютерного діагностичного комплексу. Вимірювали базовий імпеданс (в омах), амплітудні параметри реограми (в омах), інтервальні показники (у секундах), дикротичний і діастолічний індекси (у відсотках), середню швидкість швидкого і повільного кровонаповнення (в омах на секунду) і параметри тонуусу артерій (у відсотках).

Антропометричне обстеження проведено згідно з модифікацією методу J. Carter і В. Heath [4], а визначення компонентного складу тіла — за методом J. Matiegka [5; 6]. Виконали вимірювання таких параметрів: ширини дистального епіфіза плеча і передпліччя, ширини дистального епіфіза стегна і гомілки. У результаті соматотипування всіх підлітків було розподілено залежно від соматотипу на групи: мезоморфи (32 хлопчики і 31 дівчинка), ектоморфи (33 хлопчики і 50 дівчаток) і ектомезоморфи (31 хлопчик і 20 дівчаток).

Результати антропометричних і гемодинамічних досліджень у практично здорових міських підлітків Поділля були взяті з банку даних матеріалів загальноуніверситетської тематики «Розробка нормативних критеріїв здоров'я різних віко-

вих та статевих груп населення (підлітковий вік)».

Статистичну обробку отриманих результатів було проведено з використанням пакета «STATISTICA 5.5» (належить ЦНІТ ВНМУ ім. М. І. Пирогова, ліцензійний № АХХR910-A374605FA) і застосуванням непараметричного методу оцінки отриманих результатів [7].

Результати дослідження та їх обговорення

У хлопчиків ектоморфного соматотипу встановлені вірогідні середньої сили прямі кореляції ширини дистального епіфіза передпліччя з тривалістю серцевого циклу (0,58), тривалістю низхідної частини реоенцефалограми та повільного кровонаповнення (0,50 і 0,36), ширини дистального епіфіза стегна з тривалістю серцевого циклу і низхідної частини (0,38 і 0,45), шириною дистального епіфіза гомілки з тривалістю висхідної частини реограми (0,40), тривалістю швидкого і повільного кровонаповнення (0,42 і 0,37); вірогідні середньої сили обернені кореляції спостерігалися у ширини дистального епіфіза плеча і передпліччя з базовим імпедансом (-0,39 і -0,44), ширини дистального епіфіза плеча з амплітудою інцизури (-0,39), ширини дистальних епіфізів плеча і стегна з дикротичним індексом (-0,40 і -0,43), ширини дистального епіфіза стегна з показником тонуусу артерій середнього і малого калібру (-0,36); невірогідні середньої сили прямі зв'язки ширини дистальних епіфізів передпліччя і стегна з тривалістю швидкого кровонаповнення (0,31 і 0,30), ширини дистального епіфіза гомілки з тривалістю серцевого циклу (0,32) і ширини дистального епіфіза стегна з показником співвідношення тонуусу артерій (0,31); невірогідні середньої сили обернені кореляції ширини дистального епіфіза плеча з амплітудою діастолічної хвилі (-0,32), середньою швидкістю швидкого і повіль-

ного кровонаповнення (-0,32 і -0,31), ширини дистального епіфіза передпліччя з показником тонуусу великих артерій (-0,30); невірогідні слабкі прямі зв'язки ширини дистального епіфіза плеча з тривалістю серцевого циклу (0,27), ширини дистального епіфіза передпліччя з тривалістю висхідної частини реоенцефалограми (0,29), ширини дистального епіфіза гомілки з тривалістю низхідної частини реограми (0,27) і невірогідні слабкі обернені кореляції ширини дистального епіфіза плеча з амплітудою систолічної хвилі та швидкого кровонаповнення (-0,29), ширини дистального епіфіза передпліччя з середньою швидкістю швидкого кровонаповнення (-0,29), ширини дистального епіфіза стегна з базовим імпедансом (-0,25) і показником тонуусу всіх артерій (-0,28).

У дівчаток ектоморфного соматотипу зафіксовані вірогідні середньої сили прямі кореляції ширини дистального епіфіза плеча з тривалістю швидкого кровонаповнення (0,32), ширини дистального епіфіза передпліччя з базовим імпедансом і тривалістю швидкого кровонаповнення (0,33 і 0,32), ширини дистального епіфіза стегна з базовим імпедансом (0,34), тривалістю висхідної частини реоенцефалограми (0,35), тривалістю швидкого і повільного кровонаповнення (0,32 і 0,31), а також вірогідна слабка пряма кореляція ширини дистального епіфіза передпліччя з тривалістю висхідної частини реоенцефалограми (0,28).

У хлопчиків ектомезоморфного соматотипу спостерігалися вірогідні середньої сили прямі кореляції ширини дистального епіфіза передпліччя з тривалістю низхідної частини реографічної кривої (0,37), ширини дистального епіфіза гомілки з тривалістю швидкого кровонаповнення (0,37) і показником тонуусу артерій великого калібру (0,44); вірогідні середньої сили обернені кореляції ши-

рини дистального епіфіза плеча і передпліччя з базовим імпедансом (-0,37 і -0,48), ширини дистального епіфіза плеча з амплітудою інцизури та діастолічної хвилі (-0,40 і -0,41), дикротичним індексом (-0,34); невірогідна середньої сили пряма кореляція ширини дистального епіфіза гомілки з показником співвідношення тону артерій (0,32); невірогідні середньої сили обернені зв'язки ширини дистального епіфіза плеча з діастолічним індексом (-0,30), ширини дистального епіфіза стегна з амплітудою діастолічної хвилі; невірогідні слабкі прямі кореляції ширини дистального епіфіза передпліччя з показником співвідношення тону артерій (0,26), ширини дистального епіфіза стегна з показником тону артерій великого калібру (0,27); невірогідні слабкі обернені зв'язки ширини дистального епіфіза передпліччя з показником тону артерій середнього та малого калібру (-0,25), ширини дистального епіфіза стегна з амплітудою систолічної хвилі й інцизури (-0,27 і -0,26), а також відмічена середньої сили пряма кореляція ширини дистального епіфіза плеча з показником співвідношення тону артерій (0,32) з тенденцією до вірогідності.

У представниць ектомезоморфного соматотипу було отримано вірогідні середньої сили прямі кореляції ширини дистального епіфіза плеча з середньою швидкістю швидкого та повільного кровонаповнення (0,51 і 0,56), ширини дистального епіфіза передпліччя з тривалістю серцевого циклу і низхідної частини реоенцефалограми (0,47 і 0,52), ширини дистального епіфіза стегна з базовим імпедансом (0,47), амплітудою систолічної хвилі (0,51), середньою швидкістю повільного кровонаповнення (0,55) і показником співвідношення тону артерій (0,46), ширини дистального епіфіза гомілки з амплітудою діастолічної хвилі (0,50); вірогідні середньої сили обернені коре-

ляції ширини дистального епіфіза плеча з тривалістю висхідної частини реограми і швидкого кровонаповнення (-0,46 і -0,49), показником тону артерій середнього і малого калібру (-0,45); невірогідні середньої сили прямі взаємозв'язки ширини дистального епіфіза плеча з амплітудами систолічної та діастолічної хвиль (0,38 і 0,33), амплітудою швидкого кровонаповнення (0,39), показником співвідношення тону артерій (0,36), ширини дистального епіфіза стегна з амплітудою діастолічної хвилі (0,33), тривалістю серцевого циклу і низхідної частини реографічної кривої (0,30 і 0,32), дикротичним індексом (0,35), ширини дистального епіфіза гомілки з амплітудою інцизури (0,39), тривалістю серцевого циклу (0,31), середньою швидкістю повільного кровонаповнення (0,32); невірогідні середньої сили обернені кореляції ширини дистального епіфіза плеча з показником тону всіх артерій (0,36), ширини дистального епіфіза передпліччя з показниками тону всіх артерій і артерій середнього та малого калібру (-0,37 і -0,34), ширини дистального епіфіза стегна з показником тону артерій середнього та малого калібру; невірогідні слабкі прямі кореляції ширини дистального епіфіза плеча з амплітудою інцизури (0,27), ширини дистального епіфіза гомілки з амплітудою систолічної хвилі та тривалістю низхідної частини реоенцефалограми (0,26 і 0,29) і невірогідна слабка обернена кореляція ширини дистального епіфіза стегна з показником тону всіх артерій (-0,28).

Вірогідна середньої сили кореляція ширини дистального епіфіза гомілки зафіксована у хлопчиків-мезоморфів із тривалістю повільного кровонаповнення (0,35), а також вірогідні середньої сили обернені кореляції ширини дистального епіфіза плеча з дикротичним і діастолічним індексом (-0,42 і -0,45), ширини дистального епіфіза

стегна з показником співвідношення тону артерій (-0,37); невірогідні середньої сили прямі зв'язки ширини дистального епіфіза стегна з амплітудою систолічної хвилі (0,30), тривалості повільного кровонаповнення (0,30); невірогідні середньої сили обернені зв'язки ширини дистального епіфіза плеча з тривалістю низхідної частини реографічної кривої (-0,33), ширини дистального епіфіза передпліччя з діастолічним індексом (-0,32); невірогідні слабкі прямі кореляції ширини дистального епіфіза стегна з амплітудою інцизури та діастолічної хвилі (0,26 і 0,28), показником тону артерій середнього і малого калібру (0,26), ширини дистального епіфіза гомілки з тривалістю висхідної та низхідної частини реограми (0,27 і 0,26), тривалістю швидкого кровонаповнення (0,26); невірогідні слабкі обернені кореляції ширини дистального епіфіза плеча з амплітудою інцизури та тривалістю серцевого циклу (-0,25), ширини дистального епіфіза гомілки з показником співвідношення тону артерій (-0,25), а також зареєстрована середньої сили пряма кореляція ширини дистального епіфіза гомілки з тривалістю серцевого циклу (0,34) з тенденцією до вірогідності.

Для дівчаток мезоморфного соматотипу характерні лише невірогідні слабкі прямі кореляції ширини дистального епіфіза стегна з тривалістю низхідної частини реограми (0,25) і ширини дистального епіфіза гомілки з тривалістю швидкого кровонаповнення (0,28).

Висновки

1. У підлітків для більшості кореляцій ширини дистальних епіфізів плеча, передпліччя, стегна та гомілки з параметрами реоенцефалограми встановлено виражений статевий і соматотипологічний диморфізм.

2. У хлопчиків, залежно від соматотипу, виявлено збільшення вірогідних і невірогідних

кореляцій середньої сили як прямих, так і обернених у напрямку: мезоморфи — ектомезоморфи — ектоморфи. Найбільша кількість вірогідних кореляцій середньої сили зафіксована у хлопчиків ектоморфного соматотипу — 8 прямих, 6 обернених і невірогідних кореляцій середньої сили — 4 прямих і 4 обернених, у представників ектомезоморфного соматотипу вірогідних середньої сили — 3 прямих і 5 обернених і невірогідних середньої сили — 1 пряма і 2 обернені, найменша кількість вірогідних середньої сили зв'язків відмічена у хлопчиків-мезоморфів — 1 пряма і 3 обернених кореляції, а також невірогідні середньої сили — 2 прямих і 2 обернені кореляції.

3. На відміну від хлопчиків, у дівчаток спостерігалось зростання кількості кореляцій ширини дистальних епіфізів плеча, передпліччя, стегна та гомілки у напрямку: мезоморфи — ектоморфи — ектомезоморфи. Найбільша кількість вірогідних і невірогідних середньої сили кореляцій характерна представницям ектомезоморфного соматотипу — 10 прямих і 2 обернені кореляції та невірогідні се-

редньої сили — 11 прямих і 4 обернені, у дівчаток ектоморфного соматотипу встановлено лише 7 вірогідних середньої сили прямих кореляцій, а у дівчаток мезоморфного соматотипу взагалі не зафіксовано кореляцій середньої сили, лише невірогідні слабкі прямі зв'язки ширини дистальних епіфізів з інтервальними параметрами реографічної кривої.

4. Порівнюючи загальну кількість вірогідних і невірогідних середньої сили кореляцій обох напрямків, можна зробити висновки про інтенсивніший зв'язок ширини дистальних епіфізів плеча, передпліччя, стегна та гомілки з параметрами реоенцефалограми у хлопчиків (43 кореляції з 72 можливих), ніж у дівчаток (34 кореляції з 72 можливих).

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження кореляцій антропометричних показників із параметрами реоенцефалограми у підлітків дадуть можливість з'ясувати соматотипологічні особливості хлопчиків і дівчаток, встановити статеві відмінності між зв'язками зовнішніх параметрів організму з мозковим кровообігом, а також дослідити адаптаційні

можливості того чи іншого соматотипу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Николаев В. Г. Методические подходы в современной клинической антропологии / В. Г. Николаев // Biomedical and Biosocial Anthropology. — 2007. — N 9. — P. 1-3.
2. Соматотипологическая характеристика жителей юга России юношеского возраста конца XX — начала XXI века / А. В. Кондрашев, Е. В. Харламов, Е. В. Чаплыгина [и др.] // Biomedical and Biosocial Anthropology. — 2007. — N 9. — P. 34-35.
3. Гунас И. В. Кореляційні зв'язки показників центральної гемодинаміки з антропометричними характеристиками підлітків різної статі / І. В. Гунас, І. М. Кириченко // Вісник морфології. — 2003. — Т. 9, № 1. — С. 114-123.
4. Carter J. Somatotyping — development and applications / J. Carter, V. Heath. — Cambridge University Press, 1990. — 504 p.
5. Matiegka J. The testing of physical efficiency / J. Matiegka // Amer. J. Phys. Anthropol. — 1921. — Vol. 2, N 3. — P. 25-38.
6. Ковешников В. Г. Медицинская антропология / В. Г. Ковешников, Б. А. Никитюк. — К. : Здоров'я, 1992. — 200 с.
7. Боровиков В. П. STATISTICA — Статистический анализ и обработка данных в среде Windows / В. П. Боровиков, И. П. Боровиков. — М. : Информ.-изд. дом «Филинь», 1998. — 608 с.

УДК 611.972/974:611.982:611.91:612.13:613.954

І. К. Нурметова, І. Д. Кухар

КОРЕЛЯЦІЇ ШИРИНИ ДИСТАЛЬНИХ ЕПІФІЗІВ ПЛЕЧА, ПЕРЕДПЛІЧЧЯ, СТЕГНА І ГОМІЛКИ З ПАРАМЕТРАМИ РЕОЕНЦЕФАЛОГРАМИ У ПІДЛІТКІВ РІЗНИХ СОМАТОТИПІВ

Проведено дослідження зі встановлення кореляцій між дистальними епіфізами плеча, передпліччя, стегна та гомілки з показниками реоенцефалограми у підлітків ектоморфного, мезоморфного й ектомезоморфного соматотипу різної статі, які проживають у Подільському регіоні. Встановлені розходження кореляцій антропометричних показників і параметрів реоенцефалограми залежно від статі та соматотипу обстежуваних. Найбільшу кількість прямих середньої сили кореляцій ширини дистальних епіфізів плеча, передпліччя, стегна та гомілки зафіксовано у дівчаток ектомезоморфного соматотипу, а у хлопчиків ектоморфного соматотипу — найбільшу кількість обернених середньої сили кореляцій. Найменше кореляцій ширини дистальних епіфізів плеча, передпліччя, стегна і гомілки виявлено у представниць мезоморфного соматотипу.

Ключові слова: підлітки, реоенцефалографія, ширина дистальних епіфізів, соматотип, кореляції.

UDC 611.972/974:611.982:611.91:612.13:613.954

I. K. Nurmetova, I. D. Kukhar

THE CORRELATION OF WIDTH OF DISTAL EPIPHYSES OF THE SHOULDER, FOREARM, THIGHS AND SHINS WITH PARAMETERS OF RHEOENCEPHALOGRAPHY FOR TEENAGERS OF DIFFERENT SOMATOTYPES

The research for analyzing correlations between indices of width of distal epiphyses of the shoulder, forearm, thigh and shin and parameters of rheoencephalogram and female adolescents of ectomorphic, ecto-mesomorphic and mesomorphic somatotypes living in the Podillian region was carried out. The divergence in correlations of anthropological parameters of rheoencephalography depending on teenagers' sex and somatotypes. The most of direct correlations of width of moderate strength of distal epiphyses of the shoulder, forearm, thigh and shin are fixed for the girls of ectomesomorphic somatotypes and for the boys of ectomorphic somatotypes. The least amount of width correlation of distal epiphyses of the shoulder, forearm, thigh and shin are revealed in the representatives of mesomorphic somatotypes.

Key words: adolescents, rheoencephalography, indices of width of distal epiphyses, somatotype, correlation.

ПОРІВНЯЛЬНА ЕФЕКТИВНІСТЬ КРІОДЕСТРУКЦІЇ В ЛІКУВАННІ ЕХІНОКОКОЗУ ПЕЧІНКИ

Одеський державний медичний університет

Ехінококоз печінки є важливою проблемою гепатології, яка в багатьох випадках розв'язується за допомогою хірургічних методів лікування. Особливо актуальна дана проблема на Півдні України, де існують ендемічні вогнища ехінококозу й відзначається значна його розповсюдженість останнім часом [1; 3].

Ускладнення ехінококозу печінки трапляються у 23–75 % випадків [2; 7]. Найчастіше це нагноєння ехінококової кісти, прорив або стиснення жовчних шляхів із виникненням механічної жовтяниці, прорив у черевну або плевральну порожнину [1; 6]. Результати оперативного лікування ехінококозу печінки залишаються незадовільними, а післяопераційні ускладнення, серед яких і прояви поліорганної недостатності, що призводить до загибелі пацієнта, можуть виникати більш ніж у третини оперованих хворих [5; 7]. Тому розробка нових підходів до хірургічного лікування ехінококозу печінки є досить важливим практичним завданням. Один із можливих технологічних прийомів — це використання кріохірургічного впливу безпосередньо на тканині паразита й прилеглі тканини печінки [4].

Мета цієї роботи — проведення порівняльної оцінки ефективності кріодеструктивного й резекційного (традиційного) хірургічного лікування ехінококозу печінки.

Матеріали та методи дослідження

З 1999 р. по теперішній час хірургічна допомога була нада-

на 200 хворим на ехінококоз печінки у віці від 14 до 73 років, із них 117 жінкам і 83 чоловікам.

Для кріохірургічного лікування ехінококових кіст печінки нами застосовується установка «Кріоелектроніка-4» ($t = 180\text{ }^{\circ}\text{C}$, тиск — 2,5 атм). Час кріогенного впливу коливався від 3 до 25 хв. Кріогенний вплив застосовували після пункції кісти й видалення хітинової оболонки для обробки залишкової порожнини фіброзної капсули. На великі жовчні протоки наклали шви вікриловою ниткою на атравматичній голці. Дрібні (до 2 мм у діаметрі) протоки коагулювали із використанням кріодеструкції та електрокоагуляції у контактному режимі. Надлишок фіброзної кап-

сули відсікали, а залишкову порожнину ліквідували з допомогою капітонажу й/або оментопластики (таблиця). У деяких випадках виконували операції із зовнішнім дренажуванням залишкової порожнини, а при традиційних хірургічних втручаннях — резекції печінки (див. таблицю). Слід зазначити, що у практиці хірургічного лікування превалювали операції відкритої ехінококектомії, які становили майже дві третини загальної кількості операційних втручань. Причому більше третини втручань виконані із застосуванням кріовпливу на тканині паразитарної кісти й прилеглі до неї тканини печінки (див. таблицю). Закриття залишкової порожнини методом оментопексії або капітонажу із зовніш-

Таблиця

Види оперативних втручань, виконані при ехінококозі печінки

Вид оперативного втручання	Кількість оперативних втручань, абс. (%)	
	Загальна	У тому числі з кріодеструкцією
Обсяг операції		
Закрита ехінококектомія	46 (20,9)	20 (9,1)
Відкрита ехінококектомія	162 (73,6)	78 (35,4)
Змішані види операцій	12 (5,4)	2 (1,0)
Операції з приводу ліквідації залишкових порожнин		
Оментопексія або капітонаж із зовнішнім дренажуванням	130 (59,1)	64 (29,1)
Капітонаж або оментопластика залишкової порожнини	36 (16,4)	18 (8,2)
Субтотальна перикістектомія з оментопластикою	30 (13,6)	12 (5,4)
Абдоменізація або зовнішнє дренажування	18 (8,2)	4 (1,8)
Резекція частки	6 (2,7)	—

нім дренаванням і кріовпливом було виконано майже третині усіх пацієнтів (див. таблицю).

До проведення оперативного втручання у 28,6 % пацієнтів реєструвалось абсцедування паразитарної кісти (рис. 1). Причому у більшості з них (57 із 63) цей діагноз було встановле-

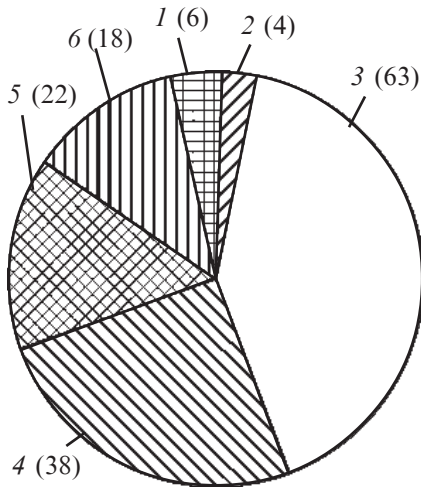


Рис. 1. Ускладнення у пацієнтів з ехінококозом печінки до оперативного втручання: 1 — прорив у плевральну порожнину; 2 — прорив у порожнинний орган; 3 — абсцедування; 4 — механічна жовтяниця; 5 — вапнування; 6 — прорив у черевну порожнину; у дужках — абсолютна кількість спостережень

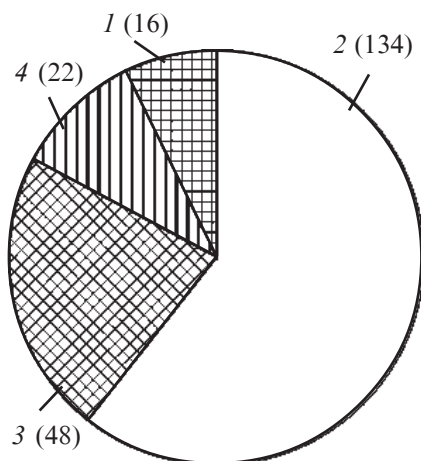


Рис. 2. Розподіл пацієнтів залежно від розміру паразитарної кісти: 1 — полікістоз; 2 — менше ніж 5,0 см; 3 — 5,0–10,0 см; 4 — понад 10,0 см; у дужках — абсолютна кількість випадків

но до оперативного втручання. Основними критеріями диференціальної діагностики були дані інструментального обстеження (УЗД, КТ), прояви септичного стану, місцеві зміни у печінці (біль), а також специфічні серологічні реакції. У 17,3 % випадків виявлялися прояви механічної жовтяниці, зумовлені локалізацією великих (більше 10,0 см у діаметрі) кіст у ділянці воріт печінки (21 із 38 пацієнтів). Крім того, часто реєструвалися прориви вмісту кіст у серозні порожнини, а також у просвіт жовчовидільної системи й кишечника — 12,7 % усіх випадків до операційних ускладнень (див. рис. 1). Загалом 93 (42,3 %) пацієнти до оперативного втручання мали ускладнення паразитарного ураження печінки (рис. 2).

У більшості випадків (60,9 % усіх спостережень) розмір паразитарної кісти був менше 5,0 см (див. рис. 2). Кісти більшого розміру (понад 5,0 см) були зареєстровані у 31,8 % пацієнтів, а полікістоз — у 7,3 % (див. рис. 2). Передопераційна діагностика повністю відповідала характеристикам кістозного процесу, виявленого під час виконання оперативного втручання.

Результати дослідження та їх обговорення

Слід зазначити, що усього ускладнення реєструвалися у 38 пацієнтів із 120 у підгрупі з традиційним хірургічним лікуванням ехінококозу (31,7 %) і у 18 пацієнтів із 100 у підгрупі з кріовпливом (18,0 %; $P < 0,05$). Аналіз структури ускладнень раннього післяопераційного періоду у підгрупах (рис. 3, I–V) показав, що частота таких ускладнень як серцево-судинна й/або печінково-ниркова недостатність, у пацієнтів із кріовпливом і за його відсутності становила відповідно 3,0 і 5,0 %; $P > 0,05$ (див. рис. 3, I). Тим же часом, частота розвитку плевриту у підгрупах сягала 4,0 і 11,7 % (див. рис. 3, II); $P < 0,05$. Крім того, у ранньому післяопераційному періоді спостерігалася тенденція до зниження частоти інфікування залишкової порожнини в умовах кріовпливу (відповідно частота даного ускладнення становила 3,0 і 5,8 % ($P > 0,05$)). Гемобілія реєструвалася відповідно у 2,0 і 1,7 % випадків ($P > 0,05$). При цьому формування зовнішніх жовчних нориць, розвиток ознак загострення холангіту вірогідно частіше

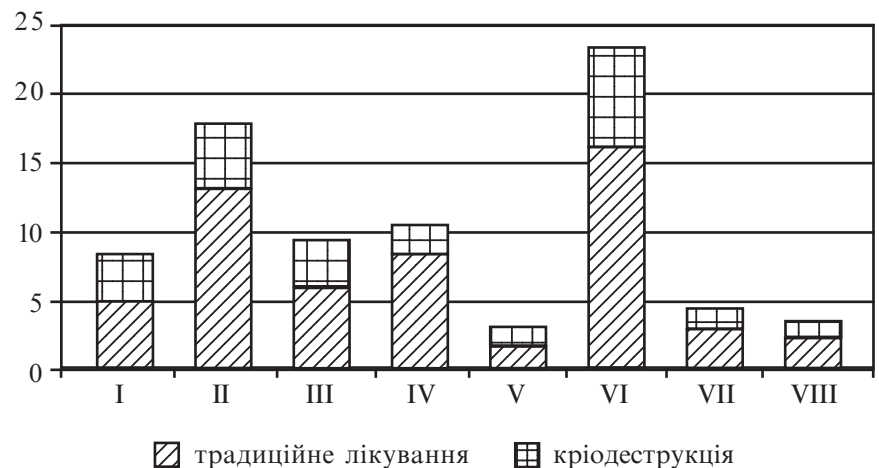


Рис. 3. Розвиток ускладнень у пацієнтів у післяопераційному періоді внаслідок різних оперативних втручань, виконаних із приводу первинного ехінококозу. Ускладнення раннього післяопераційного періоду (вісь абсцис): I — поліорганна недостатність; II — плеврити; III — інфікування залишкової порожнини; IV — зовнішні жовчні нориці + загострення холангіту; V — гемобілія. Ускладнення віддаленого періоду: VI — залишкові порожнини; VII — грижі; VIII — спайкова хвороба. Вісь ординат — кількість випадків (абсолютні показники)

відзначалися у пацієнтів із традиційним хірургічним втручанням — відповідно 2,0 і 7,5 %; $P < 0,05$ (див. рис. 3, I–V).

До ускладнень віддаленого періоду зараховано розвиток залишкових порожнин на місці видалених тканин, грижі передньої черевної стінки й спайкові зміни, що проявлялися непрохідністю шлунково-кишкового тракту різного ступеня виразності (див. рис. 3, VI–VIII). Так, зокрема, залишкові порожнини реєструвалися у 7,0 %, тимчасом як в умовах традиційного лікування — удвічі частіше (14,2 %; $P < 0,05$). У цих підгрупах у 12 пацієнтів із традиційним лікуванням і у 3 пацієнтів із кріодеструкціями в ранньому післяопераційному періоді відзначалися ускладнення у вигляді абсцедування, формування зовнішніх жовчних нориць, гемобілії. Реєструвалася також тенденція до переважань у структурі ускладнень як грижі і непрохідності кишечника, що становили відповідно 3,3 і 2,5 % у групі з традиційним лікуванням і 1,0 % — у групі пацієнтів із кріодеструкціями ($P > 0,05$; див. рис. 3, VII–VIII).

Таким чином, наведені результати показали, що застосування кріовпливу супроводжувалося зниженням частоти ускладнень у пацієнтів, оперованих із приводу ехінококозу печінки, як у ранньому, так і віддаленому періодах спостереження. Зокрема, запобігали таким ускладненням, як плеврит, розвиток зовнішніх жовчних нориць і загострень холангіту, а також формування залишкових порожнин у віддаленому післяопераційному періоді. Отже, мова йде про запобігання формуванню одних із найчастіших ускладнень [2; 3; 6].

Проведений аналіз показав, що у підгрупі з традиційним хірургічним лікуванням чимала кількість ускладнень реєструвалася при розмірі паразитар-

ної кісти менше 5,0 см — у 15 із 54 прооперованих хворих. Тим же часом, кількість ускладнень при кріовпливах за аналогічного розміру паразитарної кісти була вірогідно меншою і виявлялися вони в 11 із 80 хворих ($P < 0,05$). Збільшення розміру кісти супроводжувалося зростанням кількості ускладнень, частота яких була однаковою у підгрупах при розмірі від 5,0 до 10,0 см (відповідно у 10 із 18 і у 5 із 16 пацієнтів). При розмірі паразитарної кісти більше 10,0 см у 2 пацієнтів, оперованих із застосуванням кріодеструкції, реєструвалися ускладнення як у ранньому, так і у віддаленому періоді, тимчасом як застосування традиційного хірургічного втручання супроводжувалося формуванням ускладнень у 7 (38,9 %) із 16 пацієнтів. Серед пацієнтів із множинними паразитарними кістами, яким проводилося традиційне хірургічне лікування, у 6 (37,5 %) із 18 випадків ускладнень не відзначалося.

У термін до п'яти років із моменту проведення оперативного втручання з приводу первинного ехінококозу печінки у групі хворих, яким проводили традиційне хірургічне лікування, у 21 (20,6 %) пацієнта відзначено рецидив захворювання. Оскільки при кріодеструкціях не проводили операції з видалення множинних кіст, у розрахунок не включали частоту рецидивів у пацієнтів із первинно множинною формою ехінококозу печінки, що становить 4 (22,2 %) рецидиви із 18 операцій. Тим же часом, у підгрупі пацієнтів із кріодеструкціями, проведеними з приводу первинного ехінококозу печінки, частота рецидивів дорівнювала 13,0 % ($P < 0,05$).

Повторні рецидиви після хірургічних втручань із приводу первинних рецидивів у групі з традиційним хірургічним лікуванням зареєстровані у 15 (14,7 %) пацієнтів, а у групі із

застосуванням кріодеструкції — у 3 (3,0 %) хворих ($P < 0,05$).

Представлені результати показали, що застосування кріовпливу на тканини паразитарної кісти забезпечує зниження ризику рецидивів ехінококозу. Вочевидь, важливим щодо цього є фактор більш повного видалення гідатид при заморожуванні залишкової (після пункції) рідини кіст.

Висновки

1. Кріодеструкція як метод видалення ехінококових кіст забезпечує зниження частоти розвитку плевриту, зовнішніх жовчних нориць і загострень холангіту в ранньому післяопераційному періоді, а також формування залишкових порожнин у віддаленому періоді порівняно з традиційними методами хірургічного лікування ехінококозу печінки.

2. Найбільший ефект застосування кріовпливу відзначається у пацієнтів із поодинокими паразитарними (ехінококовими) кістами й розмірі кіст до 5,0 см. При збільшенні розміру паразитарної кісти ефективність застосування кріодеструкції відповідає тій, що спостерігається при традиційному хірургічному втручанні.

3. Кріодеструкція паразитарних кіст забезпечує зниження частоти рецидиву захворювання у віддаленому післяопераційному періоді порівняно з традиційним резекційним методом хірургічного лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Використання лазерного випромінювання в хірургічному лікуванні ехінококозу печінки / В. В. Грубнік, Ю. Н. Кошель, С. Г. Четверіков, Сабрі Аль Нідарі // Вісник морської медицини. — 2001. — № 2 (14). — С. 33-36.

2. Джалалов Ю. В. Лікувально-діагностична тактика при ехінококозі печінки, ускладненому механічною жовтяницею / Ю. В. Джалалов // Хірургія. — 1999. — № 4. — С. 63-64.

3. *Кріодеструкція* в комплексно-му лікуванні вогнищевих утворень печінки / Б. С. Запороженко, В. В. Міщенко, О. Б. Зубков [та ін.] // *Хірургія України*. — 2004. — № 4. — С. 13-17.

4. *Кубишкін В. А.* Сучасні технології хірургічного лікування ехінокозу печінки / В. А. Кубишкін, В. Н.

Вишневецький // *Матеріали 3-ї конф. хірургів-гепатологів*. — СПб., 1995. — С. 33-37.

5. *Назирів В. Г.* Хірургічне лікування ускладненого ехінокозу печінки / В. Г. Назирів, Ф. А. Ільхамов // *Анали хірургічної гепатології*. — 1999. — Т. 4, № 1. — С. 96-97.

6. *Hammad A.* Hydatid cyst of the liver. Clinical aspects / A. Hammad, T. Oussedic, K. Hadjem // *Tunis Med.* — 1997. — Vol. 75, N 1. — P. 27-30.

7. *Massoud W.* Laparoscopic excision of single hepatic hydatid cysts / W. Massoud // *Int. Surg.* — 1996. — Vol. 81, N 1. — P. 9-13.

УДК 616.126.52-007-073.43

І. В. Шарапов

ПОРІВНЯЛЬНА ЕФЕКТИВНІСТЬ КРІОДЕСТРУКЦІЇ В ЛІКУВАННІ ЕХІНОКОКОЗУ ПЕЧІНКИ

Наведено результати лікування паразитарних (ехінокозових) кіст печінки у 220 пацієнтів, у 100 з яких застосували кріодеструкцію на етапі закриття залишкової порожнини, а також видалення фіброзної капсули. Результати свідчать про зниження кількості ранніх і віддалених ускладнень у післяопераційному періоді (плеврит, розвиток зовнішніх жовчних норичь і загострень холангіту, а також формування залишкових порожнин. Крім того, знижується частота рецидиву захворювання до 3,0 % (при традиційному лікуванні — 14,7 %). Найбільша ефективність кріодеструкції відзначається при розмірі паразитарної кісти до 5,0 см.

Ключові слова: ехінокоз печінки, кріодеструкція, ресекція паразитарної кісти.

UDC 616.126.52-007-073.43

I. V. Sharapov

COMPARATIVE EFFECTIVENESS OF CRYODESTRUCTION IN THE TREATMENT OF HYDATID DISEASE OF THE LIVER

The results on the treatment of 220 patients suffering from echinococcosis cysts of the liver are presented. In 100 patients cryodestruction was used in the course of treatment at the stage of closing of remained cavity and resection of fibrose capsula tissues. The obtained results are evidence of reduction of the number of early and postponed complications such as pleuritis, formation of external biliar tunnels, provocations of cholangitis and precipitation of cysts. Besides, the recurrence rate was reduced up to 3.0% while traditional approach to treatment resulted in recurrences in 14.7% of cases. Most pronounced effectiveness of cryodestruction was seen in cases when the size of echinococcus cysts was less than 5.0 cm in diameter.

Key words: hydatid disease of liver, cryodestruction, resection of a hepatic cyst.

УДК 616.127-005.4-06:616.132.2/.133-004.6]-07

Є. І. Шоріков, канд. мед. наук, доц.,
Д. В. Шорікова

ПОКАЗНИКИ ЛІНІЙНОГО КРОВОТОКУ СОННИХ АРТЕРІЙ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ КОЛЬОРОВОГО ДУПЛЕКСНОГО СКАНУВАННЯ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Вступ

Патологічні процеси в магістральному судинному руслі призводять до розвитку характерних гемодинамічних феноменів із симптомами ураження певних органів і систем [1; 2]. Відомо, що сонні артерії (СА) через синокаротидний синус беруть участь у регуляції артеріального тиску та системного кровообігу [3]. Також магістральні судини беруть участь у регуляції припливу крові до Вілізівського кола й інших судин головного

мозку завдяки зміні просвіту та параметрів гемодинаміки [4; 5]. Оскільки кров викидається серцем окремими порціями, кровотік в артеріях має пульсуючий характер, тому лінійна й об'ємна швидкість постійно змінюються: є максимальною під час систоли шлуночків і зменшується під час діастоли [6]. Зважаючи на значну варіабельність фонових показників кровотоку при проведенні кількісних оцінок, доцільним є не лише аналіз абсолютних показників, а також визначення ступеня аси-

метрії, яка для загальної сонної артерії не повинна перевищувати 40 %, для внутрішньої сонної — 30 %, для зовнішньої сонної — 40 % [3]. Дослідження закономірностей розвитку циркуляторних розладів у СА при гіпертонічній хворобі (ГХ) є важливим для діагностики порушень церебральної гемодинаміки та вибору тактики подальшого лікування.

Мета роботи — дослідити кількісні параметри кровотоку в загальній, внутрішній та зовнішній СА у хворих на ГХ й оці-

нити ступінь асиметрії показників.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 35 хворих на ГХ віком від 40 до 56 років. Для верифікації діагнозу використовували клінічні, інструментальні та лабораторні дослідження, рекомендовані Українською асоціацією кардіологів і Європейським товариством гіпертензії та кардіології [7].

Показники кровотоку загальних, внутрішніх і зовнішніх сонних артерій оцінювали при кольоровому дуплексному скануванні екстракраніальних судин у доплерівському режимі системою “EnVisor HD” (Philips, USA) обласного діагностичного центру Чернівців за методикою Лелюк [3]. Як контрольні приймалися відповідні показники кровотоку у практично здорових осіб такого ж віку за даними обласного діагностичного центру. Вимірювали такі показники: максимальна швидкість кровотоку, усереднена за часом (TAMX — time average maximum velocity, см/с), середня швидкість кровотоку, усереднена за часом (TAV — time average maximum velocity, см/с), пікова систолічна швидкість кровотоку (V_{ps} — peak systolic velocity, см/с), діастолічна швидкість кровотоку (V_d — diastolic velocity, см/с). Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою програмного пакета STATISTICA 6.0 (Stat Soft inc., США) та однофакторного дисперсійного аналізу з використанням критерію Стьюдента — Бонфероні для міжгрупових порівнянь.

Результати дослідження та їх обговорення

У ході дослідження показників кровотоку по загальних, внутрішніх і зовнішніх сонних артеріях у хворих із ГХ в поєднанні з ІХС були визначені такі особливості.

Так, рівень максимальної швидкості кровотоку в загальних сонних артеріях становив ($45,10 \pm 9,86$) см/с справа та ($44,27 \pm 10,00$) см/с зліва, що було вірогідно вище, ніж у контрольній групі ((40 ± 8) см/с, $P < 0,05$). У внутрішніх сонних артеріях даний показник значно знижувався у хворих — ($36,10 \pm 7,63$) см/с справа та ($35,30 \pm 8,84$) см/с зліва — порівняно з групою практично здорових осіб ($(37,5 \pm 7,7)$ см/с, $P > 0,05$), проте спостерігалось суттєве підвищення кровотоку за даним показником у зовнішніх сонних артеріях в основній групі (справа — $(41,65 \pm 11,00)$ см/с, зліва — $(42,63 \pm 11,28)$ см/с) щодо контрольної ($(30,7 \pm 6,6)$ см/с, $P < 0,01$). Виражена асиметрія усередненої максимальної швидкості кровотоку була виявлена у двох пацієнтів у загальних сонних артеріях та у п'яти — у зовнішній сонній артерії. Отже, у хворих на ГХ кровотік по загальних і зовнішніх сонних артеріях підвищувався, натомість у внутрішній сонній артерії — знижувався.

Така ж залежність спостерігалася щодо усередненої за часом середньої швидкості кровотоку. У загальних сонних артеріях у хворих середня швидкість була вищою і становила ($28,90 \pm 6,77$) см/с справа та ($28,00 \pm 8,26$) см/с — зліва проти ($25,4 \pm 5,4$) см/с у групі контролю ($P < 0,05$). У внутрішніх сонних артеріях кровотік за цим показником суттєво знижувався і становив ($19,16 \pm 5,70$) см/с справа і зліва, у контрольній групі — ($24,9 \pm 5,2$) см/с ($P < 0,01$). У зовнішніх сонних артеріях — ($25,40 \pm 6,78$) см/с справа та ($25,10 \pm 5,77$) см/с зліва в основній групі проти ($19,6 \pm 4,1$) у контрольній групі ($P < 0,01$). Значуща асиметрія виявлена у семи хворих по загальній сонній, у шести — по внутрішній сонній та у восьми — по зовнішній сонній. Як бачимо, загальні закономірності кровотоку такі ж,

як і при усередненій максимальній швидкості — підвищення по загальній і зовнішній сонних артеріях, зниження — по внутрішній сонній артерії.

Пікова систолічна швидкість кровотоку знижувалася у загальних ($(85,27 \pm 18,80)$ см/с справа, $(85,66 \pm 18,50)$ см/с зліва) та внутрішніх сонних артеріях ($(62,45 \pm 15,56)$ см/с справа, $(60,54 \pm 13,90)$ см/с зліва), підвищувалась у зовнішніх сонних артеріях ($(85,71 \pm 19,03)$ см/с справа, $(88,47 \pm 19,50)$ см/с зліва), проте зміни були невірогідними щодо контрольної групи ($P > 0,05$). Асиметрія була виявлена у двох хворих по внутрішній сонній артерії, у одного хворого — по внутрішній сонній та у чотирьох — по зовнішній сонній артерії.

Діастолічна швидкість кровотоку по загальній сонній артерії у хворих була практично такою ж, як у групі контролю, хоча спостерігалось вірогідне зниження діастолічної швидкості кровотоку у внутрішній сонній артерії в основній групі ($(22,63 \pm 5,40)$ см/с справа та $(22,53 \pm 7,00)$ см/с зліва) та підвищення цього показника при дослідженні зовнішньої сонної артерії ($(23,00 \pm 8,16)$ см/с справа, $(25,00 \pm 7,69)$ см/с зліва) порівняно з контрольною (внутрішня сонна — $(26,0 \pm 6,0)$ см/с, $P < 0,05$; зовнішня сонна — $(17,0 \pm 5,0)$ см/с, $P < 0,01$). Асиметрія кровотоку у загальній сонній артерії — у семи, внутрішній сонній — у п'яти пацієнтів, зовнішній сонній — у восьми пацієнтів. Знову відмітимо зниження кровотоку по внутрішніх сонних артеріях і його підвищення — по зовнішніх сонних артеріях.

Висновки

Проведене дослідження показує, що у хворих на гіпертонічну хворобу спостерігаються такі зміни лінійних параметрів кровотоку по сонних артеріях:

1. Максимальна швидкість кровотоку, усереднена за часом, по загальній і зовнішній сонних артеріях є підвищеною, а по внутрішній сонній артерії — зниженою.

2. Середня швидкість кровотоку, усереднена за часом, змінюється аналогічно: підвищена по загальній і зовнішній сонних артеріях, знижена — по внутрішній сонній артерії.

3. Пікова систолічна швидкість кровотоку незначно знижується у загальних і внутрішніх сонних артеріях і підвищується — у зовнішніх сонних артеріях.

4. Діастолічна швидкість кровотоку не змінюється у загальних сонних артеріях, знижується у внутрішніх сонних артеріях і підвищується у зовнішніх сонних артеріях.

5. Встановлено наявність асиметрії показників кровотоку по загальній, зовнішній і внутрішній сонних артеріях. Найбільшу кількість хворих з асиметрією було виявлено за показником середньої швидкості кровотоку, усередненої за часом — 21 особа із 35 хворих, за діастолічною швидкістю кровотоку — 20 хворих, найменше — за піковою систолічною швидкістю кровотоку — 2 хворих.

Таким чином, у хворих на гіпертонічну хворобу відмічаються різноспрямовані зміни параметрів лінійного кровотоку. В обстеженій групі хворих переважне зниження кровотоку зареєстровано у внутрішніх сонних артеріях і підвищення — у зовнішніх сонних артеріях на фоні підвищеного або незмінного кровотоку у загальних сонних артеріях.

Дослідження слід продовжити у напрямку вивчення інших кількісних показників кровотоку — пульсового індексу, резистентності судинної стінки, взаємозв'язку показників кровотоку з діаметром артерій і наявністю структурних змін, дослідити в аспекті «судинний кровотік — серцевий викид». Ці параметри слід враховувати та контролювати при призначенні гіпотензивної терапії, основна мета якої — знизити системний артеріальний тиск, не викликаючи зниження кровотоку по магістральній артерії головного мозку — внутрішній сонній артерії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Джигладзе Д. Н. Значение гемодинамических факторов при различных формах поражения магистральных артерий головы / Д. Н. Джигладзе, Д. Ю. Бархатов, Ю. М. Никитин

// *Ангиология и сосудистая хирургия*. — 1998. — Т. 4, № 2. — С. 36.

2. *Стан гемодинаміки каротидних артерій у хворих з хронічною ішемією нижніх кінцівок у поєднанні з ураженням екстракраніальних судин* / В. Г. Мішалов, Ю. І. Кошевський, В. А. Черняк [та ін.] // *Серце і судини*. — 2005. — № 4. — С. 71-75.

3. *Лелюк В. Г.* Ультразвуковая ангиология / В. Г. Лелюк, С. Э. Лелюк. — М.: Реальное время, 2003. — 324 с.

4. *Возможности ультразвуковой доплерографии для определения степени атеросклеротического поражения сонных артерий у больных артериальной гипертензией с гипертоническими кризами* / Т. В. Маринич, И. В. Андреева, А. А. Пунин [и др.] // *Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН и Администрации Волгоградской области*. — 2008. — № 1. — С. 36.

5. *Роль факторов риска в развитии ишемического инсульта при патологии экстракраниального отдела сонных артерий*. (Клинические, ультразвуковые, биохимические и гемодинамические аспекты). Ч. II / Д. Н. Джигладзе, О. В. Лагода, Д. Ю. Бархатов [и др.] // *Ангиология и сосудистая хирургия*. — 2004. — Т. 4, № 3. — С. 28.

6. *Cardiac and Systemic Hemodynamic Characteristics of Hypertension and Prehypertension in Adolescents and Young Adults: The Strong Heart Study* / J. S. Drukteinis, M. J. Roman, R. R. Fabsitz [et al.] // *Circulation*. — 2007. — Vol. 115. — P. 221-227.

7. *Guidelines for the management of arterial hypertension 2007* // *European Heart Journal*. — 2007. — Vol. 28, N 12. — P. 1462-1536.

УДК 616.127-005.4-06:616.132.2/.133-004.6]-07

Є. І. Шоріков, Д. В. Шорікова

ПОКАЗНИКИ ЛІНІЙНОГО КРОВОТОКУ СОННИХ АРТЕРІЙ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ КОЛЬОРОВОГО ДУПЛЕКСНОГО СКАНУВАННЯ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ

Наведені дані про вивчення усередненої за часом середньої швидкості, максимальної швидкості, пікової систолічної та діастолічної швидкості кровотоку у загальних, внутрішніх і зовнішніх сонних артеріях у хворих на артеріальну гіпертензію при дуплексному скануванні сонних артерій у доплерівському режимі.

Встановлено, що за наявності артеріальної гіпертензії відбуваються різноспрямовані зміни лінійного кровотоку: переважає зниження кровотоку у внутрішніх сонних артеріях і підвищення — у зовнішніх і загальних сонних артеріях. Часто виявлялася асиметрія показників лінійного кровотоку у сонних артеріях.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, сонні артерії, швидкість кровотоку.

UDC 616.127-005.4-06:616.132.2/.133-004.6]-07

Ye. I. Shorikov, D. V. Shorikova

THE INDICES OF LINEAR BLOOD FLOW IN CAROTIDS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION DURING COLOURED FULL-DUPLEX SCANNING

The article reports data of time average maximum velocity, time average velocity, peak systolic velocity, and diastolic velocity in general, internal and external carotids in patients suffering from arterial hypertension during coloured full-duplex scanning of carotids. It was established that in patients suffering from arterial hypertension the multidirectional changes of indexes of linear blood stream take place. The changes were different, with decreasing of blood stream in internal carotids and increasing — in external and general carotids. The presence of asymmetry of blood stream was also revealed in carotids.

Key words: arterial hypertension, carotides, blood velocity.

Р. Й. Лекан¹, канд. мед. наук, доц.,
 О. О. Лосєв¹, д-р мед. наук, проф.,
 В. І. Босенко²,
 В. М. Гриньов²,
 С. В. Варбанець²,
 О. В. Глянцев²,
 І. О. Пенгріна²,
 К. О. Лосєва¹, канд. мед. наук

РЕКОНСТРУКЦІЯ ВИХІДНОГО ТРАКТУ ПРАВОГО ШЛУНОЧКА МОНОСТУЛКОВИМ КЛАПАНОМ У ХІРУРГІЇ ВРОДЖЕНИХ ВАД СЕРЦЯ

¹Одеський державний медичний університет,

²Одеська обласна дитяча клінічна лікарня

Реконструювання вихідного тракту правого шлуночка (ВТПШ) із вираженою обструкцією на рівні клапана легеневої артерії (ЛА) є атрибутом двошлуночкової хірургічної корекції складних вроджених вад серця (ВВС). Хірургічне лікування пацієнтів із даною патологією здійснювалося, як правило, одним із двох методів: трансанулярною пластиком (ТАП) клаптем або імплантацією клапанвмісного кондуїту між ПШ та ЛА [1]. Проте ТАП клаптем технологічно призводить до недостатності клапана ЛА (НКЛА) із перевантаженням ПШ об'ємом і віддаленою дисфункцією ПШ [2; 3]. Тим же часом, для запобігання НКЛА існує альтернативна процедура на противагу імплантації клапанвмісного кондуїту — формування неоклапана ЛА у вигляді моностудки з одночасною методикою ТАП клаптем, яка була запропонована Loma Linda Medical Center CA (1994) [4] для радикальної корекції тетради Фалло (РКТФ).

Мета роботи — проаналізувати досвід використання методу реконструкції ВТПШ із формуванням моностудкового клапана при радикальній корекції (РК) складних ціанотичних ВВС у відділенні серцево-судинної хірургії (ССХ) обласної дитячої клінічної лікарні (ОДКЛ).

Матеріали та методи дослідження

У відділенні ССХ ОДКЛ з лютого 2003 р. по грудень 2008 р. була проведена РК складних ціанотичних ВВС із реконструкцією ВТПШ моностудковим клапаном у 16 хворих віком від 1 до 14 років і масою тіла від 7,3 до 65 кг. Усім хворим виконували клінічні та інструментальні дослідження (електрокардіографію, ехокардіографію, оглядову рентгенографію органів грудної клітки; електрон-

но-променевою комп'ютерну томографію органів грудної клітки з контрастуванням — у 1 хворого), на основі яких було встановлено остаточний діагноз. Розподіл хворих за нозологічними формами ВВС подано у табл. 1. Із 16 хворих 9 (60 %) на момент РК перенесли попередню паліативну операцію — підключично-легеневий модифікований анастомоз за Блелоком (МАН) праворуч судинним протезом із політетрафлюороетилену (Gore-Tex). Одна пацієнтка перенесла РКТФ, а 6 хворим виконали первинну РК вади. Антропометричні та клінічні показники вказаних пацієнтів на момент радикальної операції наводяться у табл. 2.

Техніка операції. Радикальна корекція проводилася через середню стернотомію в умовах штучного кровообігу (ШК). За наявності функціонуючих МАН останні були виділені, під них підведено лігатури та з початком ШК вони були закриті. Після канюляції аорти, верхньої та нижньої порожнистих вен починали ШК, при вираженому обвідному кровоплині хворого охолоджували до 24–28 °С зі зменшенням продуктивності апарату ШК (АШК). У корінь аорти вводили кристалоїдну фармакохолодову кардіоплегію “Custodiol”. Після атріотомії правого передсердя виконували дренаж ліво-

Таблиця 1
 Розподіл хворих за нозологічними формами вроджених вад серця

Нозоформа	Кількість	%
ТФ	9	56,25
ПВМС від ПШ (ТФ тип)	3	18,75
АЛА та ДМШП тип А	2	12,5
ТрФ	1	6,25
АВТПШ після РКТФ	1	6,25
Усього	16	100

Примітка. ТФ — тетрада Фалло; ПВМС від ПШ (ТФ тип) — подвійне відходження магістральних судин від ПШ; АЛА-ДМШП тип А — атрезія легеневої артерії з ДМШП; ТрФ — тріада Фалло; АВТПШ після РКТФ — аневризма вихідного тракту ПШ після радикальної корекції ТФ.

Характеристика антропометричних і гемодинамічних показників хворих на момент радикальної корекції складних вроджених вад серця, $M \pm SD$

Показник	Коливання значень, n=16	Середні значення, n=16
Вік, міс.	12–168	40,5±18,1
Маса тіла, кг	7,3–65	27,9±18,2
ППТ, м ²	0,41–1,4	0,99±0,43
Рівень Нб, г/л	144–178	162±33
Насичення O ₂ , %	70–94	81±8
КДО ЛШ, мл	13–49	34,8±13,4
КДІ ЛШ, мл/м ²	24–58	41,3±17,0
Δ Р на ВТПШ, мм рт. ст.	6–150*	98±28
ФВ ЛШ, %	57–79	67±8
Ø ПЛА, мм	6–1,2	8,2±1,5
Ø ЛЛА, мм	5–1,2	7,8±1,8
ЛА Наката, мм ² /м ²	144–268	187±54

Примітка. ППТ — площа поверхні тіла; Нб — гемоглобін; насичення O₂ — насичення киснем за пульсоксиметром; КДО ЛШ — кінцево-діастолічний об'єм ЛШ; КДІ ЛШ — кінцево-діастолічний індекс ЛШ; ФВ ЛШ — фракція викиду ЛШ; Ø ПЛА — діаметр правої легеневої артерії; Ø ЛЛА — діаметр лівої легеневої артерії; ЛА Наката — індекс ЛА за автором; * — у 1 хворого з анеризмою ВТПШ градієнт між ПШ і ЛА становив 6 мм рт. ст.

го передсердя через відкрите овальне вікно, ВТПШ поздовжньо розкривали осторонь від вінцевих судин. У пацієнтів із ТФ, ТрФ і ПВМС від ПШ після інфундибулярної резекції розширювачем Гегара проводився контроль клапанного кільця ЛА згідно з номограмою, при його гіпоплазії воно було розсічене. За наявності гіпоплазії стовбура та гілок ЛА відповідно розріз був продовжений на вказані структури (рис. 1, а). У двох па-

цієнтів з АЛА-ДМШП типу А клапан ЛА був атрезований, тому був відсутній зв'язок між порожниною ПШ і стовбуром ЛА. У цих хворих через вентрикулярний розріз виконували інфундибулярну резекцію зі створенням адекватного отвору між ПШ і ЛА, контроль якого здійснювали розширювачем Гегара відповідно до номограми.

Важливим етапом РК у хворих із ТФ, АЛА-ДМШП і ПВМС від ПШ було закриття велико-

го ДМШП синтетичним клаптом, доступом через праву вентрикулотомію і/або праву атріотомію (див. рис. 1, а). У пацієнтки із ТрФ виконувалася шовна пластика дефекту міжпередсердної перегородки. Потім переходили до виконання ТАП клаптом із використанням моноствулки з автоперикарда у 15 випадках. Моноствулку вирізали трикутної форми і фіксували трьома швами; на вільний край моноствулки встановлювали титанову хірургічну кліпсу (рис. 1, б). Близькі операції імплантації моноствулки наведено в літературі [5]. Потім накривали моноствулку та вентрикулярний розріз із переходом на стовбур ЛА автоперикардом і прошивали одночасно два клапти, фіксуючи до краю міокарда і відповідно стовбура та гілки ЛА з допомогою пролену 6/0 безперервним швом (рис. 1, в). У хворій з АВТПШ після РКТФ автологічний перикард був відсутній (використаний на першій операції), тому для формування моноствулки використали мембрану із політетрафлюороетилену (Gore-Tex) завтовшки 0,1 мм. У даному випадку операція проводилася в умовах ШК, на працюючому серці. Права та ліва гілки ЛА, а також нижня і верхня порожнисті вени були взяті на турнікети й одночасно перетиснені; АВТПШ була поздовж-

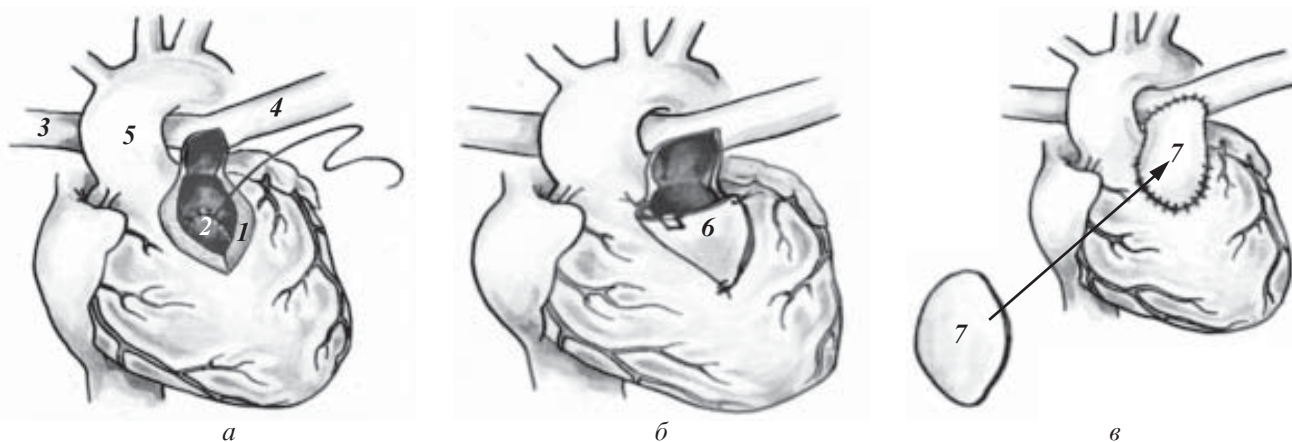


Рис. 1. Етапи реконструкції ВТПШ моноствулковим клапаном: а — схема вентрикулотомії ВТПШ (1 — ВТПШ; 2 — пластика ДМШП клаптом; 3 — права ЛА; 4 — ліва ЛА; 5 — висхідна аорта); б — схема вживлення автоперикардальної моноствулки у ВТПШ (6 — моноствулка із титановою кліпсою); в — схема завершальної ТАП (7 — клапоть із автоперикарда)

ньо розкрита, у вихідний тракт було вживлено вказану мембрану, зафіксовану до краю ВТПШ проленом 6/0 безперервним швом, на вільний край якої встановили три титанові кліпси.

Результати дослідження та їх обговорення

Летальних випадків серед оперованих хворих не зареєстровано. Тривалість операції становила від 3 до 6,5 год. Середня тривалість штучного кровообігу — $(165,5 \pm 37,5)$ хв, перетиснення аорти — $(97,5 \pm 25,5)$ хв. Тиск у правому шлуночку після корекції становив від 37 до 75 %, у середньому (48 ± 3) % від артеріального тиску. Усім пацієнтам після операції планово застосовували інотропну підтримку (допамін $1,5\text{--}9$ мкг/(кг·хв), а 5 хворим додатково використовували й добутамін у дозі $2\text{--}3$ мкг/(кг·хв)). Тривалість штучної вентиляції легень становила від 6 до 47 год, у середньому $(17,5 \pm 1,5)$ год. Загальний час перебування у палаті інтенсивної терапії — від 2 до 5 днів, у середньому $(3,7 \pm 0,7)$ дня. На момент виписування зі стаціонару, згідно з даними ехокардіографії, спостерігалася добра скоротливість обох шлуночків у всіх пацієнтів. Градієнт тиску на ВТПШ дорівнював від 6 до 13 мм рт. ст., у середньому $(7,2 \pm 1,3)$ мм рт. ст. В усіх хворих виявлено добру рухомість моностулки, мінімальна регургітація на ній спостерігалася у 10, помірна — у 6 осіб.

У 15 пацієнтів у термін від 6 до 28 міс. проведено контрольну ехокардіографію. Рух моностулки відзначено в усіх пацієнтів, мінімальна недостатність — в 11 випадках, тимчасом як помірна недостатність виявлена у 4 хворих. Градієнт тиску на ВТПШ становив від 9 до 16 мм рт. ст., у середньому — $(11,0 \pm 1,9)$ мм рт. ст.

Трансанулярна пластика клаптем вперше здійснена J. Kirklin (1955) для усунення

правошлуночкової обструкції, а D. Ross (1966) вперше успішно використав трупний клапанний кондуїт, аортальний гомографт для реконструкції ВТПШ при повній корекції АЛА-ДМЖП [6]. Хірургічне лікування ВВС, у яких ВТПШ різко звужений, часто потребує розсічення кільця диспластичного клапана та розширення ВТПШ і стовбура ЛА з допомогою ТАП клаптем, що зменшує перевантаження ПШ тиском. Перевага ТАП клаптем полягає у тому, що раптово зменшується ПШ гіпертензія після процедури, крім того, у віддаленому періоді спостереження ВТПШ збільшується пропорційно росту дитини, але все-таки цей метод призводить до розвитку НКЛА.

Запропонований спосіб формування моностулкового клапана із автоперикарда [4] набув широкого розповсюдження при реконструкції ВТПШ з ТАП клаптем із метою запобігання НКЛА. S. R. Gundry (1999) [6] доповнив метод встановленням титанових хірургічних кліпсів на вільний край моностулки для покращання її замикальної функції. У нашій клініці, використавши вказану технологію, ми дістали позитивний віддалений результат.

M. Yamagishi, H. Kurosawa (1993) [7] і H. Oku [8] незалежно одні від одних застосували 0,1-міліметрову перикардіальну мембрану з політетрафлюороетилену (Gore-Tex) як матеріал для реконструкції ВТПШ із добрими пластичними властивостями для створення моностулкового клапана і порівняли його з іншими матеріалами. Експериментальні дослідження [9] підтвердили високі функціональні характеристики політетрафлюороетилену і довели, що він є кращим, ніж оброблений глютаральдегідом автоперикард. Клінічне використання цієї технології у хворих із реконструкцією ВТПШ закінчувалося покращанням післяопе-

раційної функції ПШ, і методика швидко набула визнання [1; 9]. У нашій практиці була одна хвора після РКТФ, у якої моностулковий клапан був виготовлений із політетрафлюороетилену. До повторного втручання у хворої відзначалася виражена регургітація на клапані ЛА, після вживлення моностулки недостатність на неоклапані мінімальна, що свідчить про його ефективну роботу.

Висновки

1. Ефективною технологією профілактики НКЛА після трансанулярної пластики є реконструкція ВТПШ автоперикардіальним моностулковим клапаном із встановленням на його вільний край титанових хірургічних кліпсів.

2. Використання перикардіальної мембрани із політетрафлюороетилену для формування моностулкового клапана при реконструкції ВТПШ служить методом вибору.

ЛІТЕРАТУРА

1. Right ventricular outflow tract reconstruction with a PTFE monocusp valve: a twelve — year experience / J. W. Brown, M. Ruzmetov, P. Vijay [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 2007. — Vol. 133. — P. 1336-1343.
2. Радикальна корекція тетради Фалло при синдромі відсутності клапана стовбура легеневої артерії / В. В. Лазоришинець, М. Д. Глагола, В. Б. Дем'янчук, Р. Й. Лекан // Український кардіологічний журнал. — 1999. — № 1. — С. 85-86.
3. Новий метод реконструкції вихідного тракту правого шлуночка з формуванням моностулки при радикальній корекції тетради Фалло / Р. І. Секелик, О. М. Романюк, О. Д. Бабляк [та ін.] // Щорічник наукових праць Асоціації ССХ України. — К., 2008. — Вип. 16. — С. 355-357.
4. Fate of the pericardial monocusp pulmonary valve for right ventricular outflow tract reconstruction / S. R. Gundry, A. J. Razzouk, J. F. Boskind [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1994. — Vol. 107. — P. 908-913.
5. PTFE monocusp valve reconstruction of the right ventricular outflow tract / M. W. Turrentine, R. P. McCarthy,

P. Vijay [et al.] // Ann. Thorac. Surg. — 2002. — Vol. 73. — P. 871-879.

6. Gundry S. R. Pericardial and synthetic monocusp valves: indication and results / S. R. Gundry // Semin Thorac Cardiovasc Surg. — 1999. — Vol. 2. — P. 77-82.

7. Yamagishi M. Outflow reconstruction of tetralogy of Fallot using a Gore-Tex valve / M. Yamagishi, H. Kurosawa // Ann. Thorac. Surg. — 1993. — Vol. 56. — P. 1414-1417.

8. Semilunar valve replacement with a cylindrical valve / H. Oku, T. Matsu-

moto, H. Kitayama [et al.] // J. Card. Surg. — 1993. — Vol. 8. — P. 666-670.

9. Brown G. W. Right ventricular outflow tract reconstruction with an allograft conduit in non-ross patients: risk factors for allograft dysfunction and failure / G. W. Brown // Ann. Thorac. Surg. — 2005. — Vol. 80, N 2. — P. 655-663.

УДК 612.171.7-053.2:616.12-089-039.76

Р. Й. Лекан, О. О. Лосєв, В. І. Босенко, В. М. Гриньов, С. В. Варбанець, О. В. Глянцев, І. О. Пенгрїна, К. О. Лосєва
РЕКОНСТРУКЦІЯ ВИХІДНОГО ТРАКТУ ПРАВОГО ШЛУНОЧКА МОНОСУЛКОВИМ КЛАПАНОМ У ХІРУРГІЇ ВРОДЖЕНИХ ВАД СЕРЦЯ

Представлено досвід реконструкції вихідного тракту правого шлуночка (ВТПШ) із формуванням моносулкового клапана при радикальній корекції (РК) складних вроджених вад серця у 16 хворих віком від 1 до 14 років у відділенні серцево-судинної хірургії Одеської ОДКЛ з лютого 2003 р. по грудень 2008 р. Серед хворих було 9 дітей із тетрадою Фалло (ТФ), 3 — з подвійним відходженням магістральних судин від правого шлуночка, 2 — з атрезією легеневої артерії й дефектом міжшлуночкової перегородки тип А, 1 — з триадою Фалло, 1 — з анеризмою вихідного тракту правого шлуночка після РКТФ. Реконструкція ВТПШ здійснювалася моносулкою з автоперикарда методом Loma Linda MC CA, при цьому на вільний край моносулки встановлювали титанові хірургічні кліпси для поліпшення її замикальної функції. Госпітальної летальності не було. Аналіз віддалених результатів РК засвідчив високу ефективність цієї технології для профілактики недостатності клапана легеневої артерії.

Ключові слова: вроджені вади серця, реконструкція вихідного тракту правого шлуночка, трансанулярна пластика, автоперикардальний моносулковий клапан.

UDC 612.171.7-053.2:616.12-089-039.76

R. Y. Lekan, O. O. Losyev, V. I. Bosenko, V. M. Grynyev, S. V. Varbanets, O. V. Glyantsev, I. O. Pengrina, K. O. Loseva
RIGHT VENTRICULAR OUTFLOW TRACT RECONSTRUCTION WITH A MONOCUSP VALVE IN THE SURGERY OF CONGENITAL HEART DISEASES

In the article it is presented experience of right ventricular outflow tract (RVOT) reconstruction with insertion of the monocusp valve at radical correction (RC) of complicated congenital heart diseases in 16 patients at the age from 1 till 14 years in the department of cardiovascular surgery of the Odessa regional children hospital since February 2003 till December 2008. Among patients there were 9 children with Fallot tetralogy (FT), 3 — with double outlet right ventricle, 2 — with pulmonary atresia with ventricular septal defect type A, 1 — with severe pulmonary stenoses, 1 with severe pulmonary insufficiency (PI) after RC FT. RVOT reconstruction was made with implantation of autologous pericardial monocusp method Loma Linda MC CA. Titanic surgical clips were set at the free edge of the monocusp to improve its obturative function. The analysis of RC remote results has shown high efficiency of the specified technology for preventive maintenance of the pulmonary artery valve insufficiency.

Key words: congenital heart diseases, right ventricular outflow tract reconstruction, transannular patch, autologous pericardial monocusp valve.

*Передплатуйте
і читайте
журнал*



**ДОСЯГНЕННЯ
БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ**

У випусках журналу:

**Передплата приймається
у будь-якому передплатному
пункті**

Передплатний індекс 08205

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

УДК 613.955

Л. Г. Засипка, канд. мед. наук, доц.,

В. І. Величко, канд. мед. наук, доц.,

Ю. М. Ворохта, канд. мед. наук, доц.

ОЦІНКА АЛІМЕНТАРНОГО СТАТУСУ: ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ КАЛІПЕРОМЕТРИЧНОГО МЕТОДУ

Одеський державний медичний університет

Раціональне здорове харчування забезпечує гармонійний фізичний та нервово-психічний розвиток індивідууму, підвищує опірність до інфекційних захворювань і стійкість до несприятливих умов зовнішнього середовища. Водночас, неправильно організоване харчування є одним із найважливіших чинників, здатних чинити негативний вплив на організм [1]. За оцінкою експертів ВООЗ, близько 50 % захворювань у світі є аліментарно залежними. У зв'язку з цим, великого значення набуває моніторинг аліментарного статусу, під яким розуміють фізіологічний стан організму, зумовлений його харчуванням. Харчовий статус визначають за відповідністю маси тіла до вікових, гендерних і конституціональних характеристик, за біохімічними показниками метаболізму, за наявністю ознак аліментарних й аліментарно зумовлених розладів і захворювань.

Вивчення харчового статусу людини чи організованого колективу з однаковим фізичним, емоційним навантаженням і загальним харчуванням дозволяє об'єктивно оцінити це харчування і своєчасно виявити аліментарно зумовлені порушення здоров'я та захворювання (енергетично-білкову, вітамінну, макро-, мікроелементну недостатність та ін.). А тому поряд із визначенням енерговитрат і повноцінності добового раціону оцінка харчового статусу є одним із перших і основних методів медичного контролю за харчуванням різних статевих-вікових та соціально-професійних груп населення [2; 3].

В останні роки все більшу проблему являє надлишкова маса у дітей і підлітків. Порушення сигнально-мотиваційної функції, збільшення в раціоні дитини вмісту рафінованих вуглеводів і жирів на фоні зменшеної фізичної активності призводять до виникнення ожиріння. Особливо високі рівні поширеності ожиріння у дітей зареєстровані у США, Самоа, країнах Східної Європи [4; 5]. Не є виключенням і Україна, проте невелика кількість публікацій з питань епідеміології та

профілактики ожиріння серед дітей не дозволяє оцінити реальні масштаби проблеми [6; 7]. Це стосується, насамперед, південних регіонів країни, де фундаментальні дослідження аліментарного статусу дитячого населення проводилися 20–30 років тому [8].

В арсеналі способів оцінки аліментарного статусу наявні методи, різноманітні за рівнем їх складності та точності. В останні роки в усьому світі відновлюється інтерес до застосування каліперометричного методу.

Метою дослідження була оцінка аліментарного статусу дітей шкільного віку південного регіону України.

Для досягнення цієї мети необхідно було розв'язати такі наукові завдання:

- оцінити аліментарний статус дітей шкільного віку, що проживають у сільській місцевості та містах Півдня України;
- порівняти діагностичну точність каліперів різних моделей;
- визначити поширеність різних соматотипів серед дітей шкільного віку.

Матеріали та методи дослідження

Протягом 2005–2007 рр. було обстежено 800 дітей у віці 10–15 років, з яких 200 були мешканцями Одеси й Іллічівська, а 600 проживали у сільських районах Одеської області. Середній вік обстежених становив $(12,4 \pm 0,3)$ року, серед них переважали дівчата — 505 осіб, або 63,5 %.

Протокол дослідження аліментарного статусу [9] передбачав оцінку соматоскопічних і соматометричних показників, у тому числі результатів каліперометричних вимірювань. Дослідження товщини жирових складок проводили за допомогою каліпера Ланге (Beta Technology, США) з площею контактних поверхонь 30 мм² (рис. 1, а). Каліпер Ланге розрахований на вимірювання жирових складок завтовшки до 60 мм, похибка вимірювання становить 1 мм. Одночасно для пере-



Рис. 1. Каліпери: *а* — Ланге; *б* — простий пластиковий каліпер

вірки можливості використання інших моделей каліперів проводили вимірювання за допомогою пластикового приладу AccuMeasure (рис. 1, б).

Оцінку жировідкладення у дітей проводили за Slaughter et al. (1988) методом вимірювання товщини складки під лопаткою (діагональна складка зверху донизу, зсередини назовні під кутом 45° на відстані 2 см вниз від нижнього кута лопатки), на задній поверхні плеча (вертикальна складка, взята над трицепсом при опущеній і розслабленій руці, що береться на середній лінії задньої поверхні плеча посередині між акроміальним і ліктьовим відростком), а також на верхній частині гомілки (вертикальна складка на задньолатеральній поверхні верхньої частини гомілки на рівні нижнього кута підколінної ямки). Усі вимірювання проводили на правому боці тіла [10].

Техніка вимірювання (Harrison et al., 1988) така [11]. Утримуючи каліпер у правій руці, захоплювали шкірно-жирову складку великим і вказівним пальцями лівої руки, відстань між якими залежно від товщини складки становила від 4 до 8 см, після чого м'яко, не викликаючи болю, підіймали складку на 1 см. Каліпер розташовували перпендикулярно до складки, при цьому шкала вимірювань знаходилася зверху. Робочі поверхні каліпера розташовували на 1 см від великого та вказівного пальців посередині між основою і гребенем складки. Потім обережно пов-

ністю вивільняли тиск дуг каліпера на складку і протягом 3–4 с за показаннями шкали визначали її товщину, підтримуючи складку у припіднятому положенні.

Для визначення складу тіла використовували формули Slaughter et al. (1988) [10]:

а) якщо сумарна товщина складок на трицепсі та під лопаткою була менше 35 мм:

$$ЖМТ = 0,735S_2 + 1,0 \text{ (для хлопців)}, \quad (1)$$

$$ЖМТ = 0,610S_2 + 5,1 \text{ (для дівчат)}, \quad (2)$$

де $ЖМТ, \%$ — жирова маса тіла; S_2 — сума складок на трицепсі та гомілці;

б) якщо сумарна товщина складок на трицепсі та під лопаткою перевищує 35 мм:

$$ЖМТ = 0,783S_2 + 1,6 \text{ (для хлопців)}, \quad (3)$$

$$ЖМТ = 0,546S_2 + 9,7 \text{ (для дівчат)}, \quad (4)$$

де S_2 — сума складок на трицепсі та під лопаткою.

У подальшому виконували соматотипування за Хіт-Картером, використовуючи антропометричні показники: зріст, масу тіла, товщину шкірних складок (плече, лопатка, клубова ділянка, гомілка), діаметри кісток (плече, стегно), окружність сегментів кінцівок (плече, гомілка) [12]. На основі проведених вимірів розраховували показники ендоморфії (F), екторморфії (L) та мезоморфії (M) за формулами:

$$F = \sum_{i=1}^5 a_i, \quad (5)$$

де a_i — товщина відповідної жирової складки, см:

$i=1$ — жирова складка на задній поверхні плеча;

$i=2$ — жирова складка на передній поверхні плеча;

$i=3$ — жирова складка на рівні гребеня клубової кістки;

$i=4$ — жирова складка на передньолатеральній поверхні гомілки;

$i=5$ — жирова складка під лопаткою.

$$M = 4 + \frac{\sum_{i=1}^4 \Delta_i}{8}, \quad (6)$$

де Δ_i — відхилення відповідного показника від «нормального» (визначається у сантиметрах) [12]:

$i=1$ — діаметр дистального епіфіза плеча;

$i=2$ — діаметр дистального епіфіза стегна;

$i=3$ — окружність плеча;

$i=4$ — окружність гомілки.

$$L = \frac{h}{\sqrt[3]{m}}, \quad (7)$$

де h — зріст, см; m — маса тіла, кг.

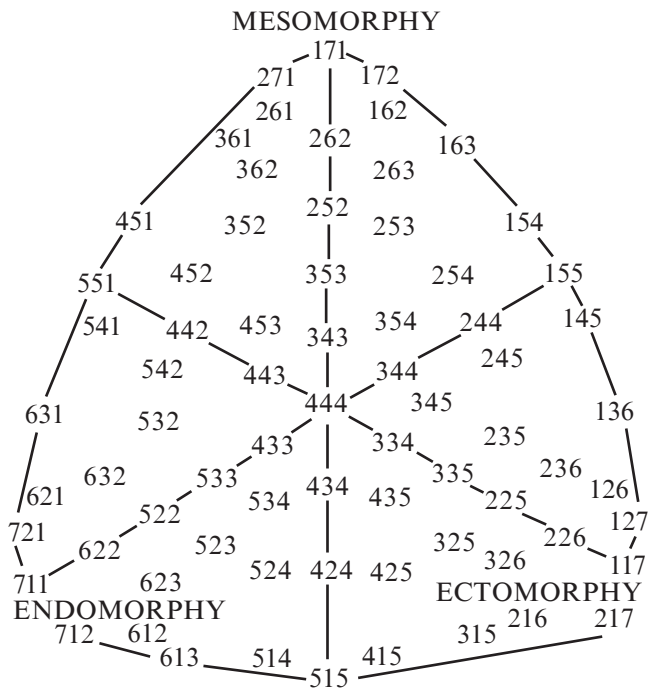


Рис. 2. Трикутник Хіт-Картера

Соматотип за антропометричними показниками визначався за допомогою координат трикутника Хіт-Картера (рис. 2):

$$X = L - F, \quad (8)$$

$$Y = 2M - (F + L) \quad (9)$$

Залежно від одержаних значень вирізняли такі варіанти соматотипу: центральний, ектоморфний, ектомезоморфний, ендоморфний, ендомезоморфний, мезоморфний, мезоектоморф-

ний, мезоектоморфний. На підставі проведеної оцінки антропометричних показників визначали тип аліментарного статусу (оптимальний, надлишковий, недостатній, передхворобливий, хворобливий).

Статистичну обробку одержаних даних проводили за допомогою програми Statistica 6.0.

Результати дослідження та їх обговорення

При оцінці антропометричних показників встановлено, що у 7 % міських дітей та 2,7 % дітей із сільської місцевості відзначалася надлишкова маса тіла. При цьому дефіцит маси був відповідно відзначений у 10,5 і 18,3 % дітей шкільного віку, відповідно нормальна маса тіла була визначена у 82,5 і 79,0 % обстежених. При оцінці жировідкладення у дітей різного віку з міської та сільської місцевості Одеської області визначено, що товщина жирових складок була вірогідно більшою ($P < 0,05$) у міських школярів, причому ступінь жировідкладення у дівчат був більш виражений, ніж у хлопців (рис. 3).

Відповідно при оцінці складу тіла жирова маса також була більшою серед мешканців міст (табл. 1). Вочевидь, це пов'язане з особливостями харчування та рухової активності дітей, що проживають у різних соціально-гігієнічних умовах. Звертає на себе увагу наявність гендерних відмінностей за ступенем жировідкладення, максимально виражених у віці 13–15 років.

При порівнянні результатів каліперометричних вимірювань за допомогою різних моделей каліперів встановлено, що за точністю вимірю-

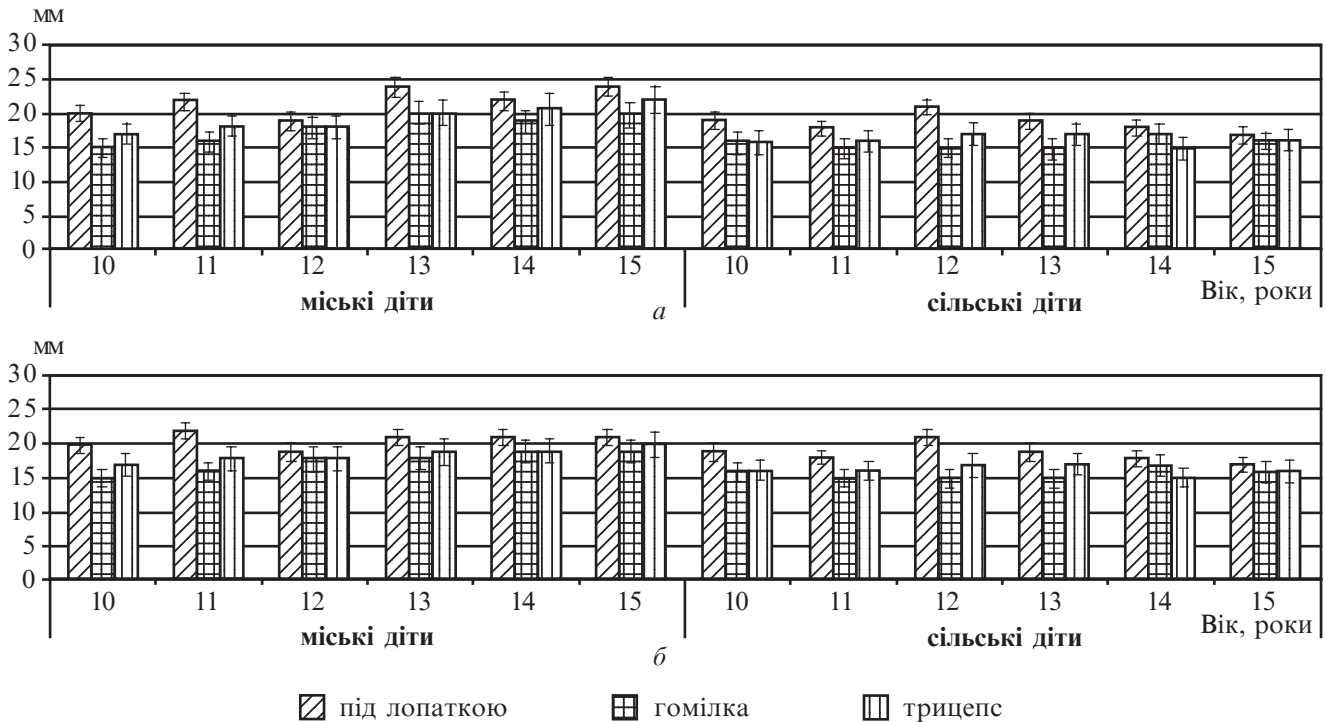


Рис. 3. Товщина жирових складок у дітей шкільного віку, визначених за допомогою каліпера Ланге: а — дівчата; б — хлопці

Таблиця 1

**Жирова маса тіла в обстежених дітей
шкільного віку (за даними
каліперометричних досліджень), %**

Стать, вік	Місто	Сільська місцевість
Дівчата, n=505:		
10 років	24,6±0,3	24,6±0,2
11 років	25,8±0,3*	24,0±0,2*
12 років	27,1±0,3*	24,6±0,2*
13 років	29,5±0,3*	24,5±0,1*
14 років	29,5±0,3*	24,6±0,2*
15 років	30,7±0,3*	24,6±0,1*
Хлопці, n=295:		
10 років	23,5±0,4	23,9±0,2
11 років	24,8±0,5	24,0±0,2
12 років	25,5±0,5*	24,2±0,2*
13 років	26,8±0,4*	24,8±0,3*
14 років	23,3±0,3	22,7±0,2
15 років	26,8±0,4*	23,3±0,2*

Примітка. * — відмінності між обстеженими, що проживають у міській та сільській місцевості, є достовірними ($P < 0,05$).

вання пластиковий каліпер значно поступається каліперу Ланге. Відхилення за окремими вимірюваннями сягали 20 % від показника товщини жирової складки, що відповідно на 12–15 % змінювало значення ЖМТ. При цьому чутливість вимірювань щодо виявлення надмірного жировідкладення для пластикового каліпера становила 70,3 % при специфічності 45,6 %. Таким чином, використання пластикових каліперів AccuMeasure є доцільним лише з метою скринінгу, але не для клінічного моніторингу й оцінки ефективності заходів з контролю маси тіла (див. табл. 1).

Являють інтерес результати визначення соматотипів у обстежених дітей (табл. 2). Найчастіше серед дітей обох статей траплявся мезоектоморфний соматотип (від 35,5 до 56,0 %), дещо рідше реєстрували мезоморфний соматотип (4,8–15,5 %), ендомезоморфний (5,6–10,0 %) і мезоендоморфний (6,6–12,0 %) соматотипи. Цікаво, що за структурою соматотипів діти обох статей, що з мешкали у сільській місцевості, практично не відрізнялися ($P > 0,05$). З другого боку, загалом за показниками ендоморфії міські школярі випереджали однолітків із села — ($112,2 \pm 4,6$) і ($100,3 \pm 3,1$) бала відповідно. Це свідчить про необхідність проведення моніторингу надлишкового аліментарного статусу, насамперед, серед дітей, що проживають у містах Півдня України.

Таким чином, проведені дослідження дозволяють дійти таких висновків:

1. Аліментарний статус дітей шкільного віку, що проживають у містах Півдня України, відрізняється відносно високою частотою (у 7 % випадків) виявлення надлишкового аліментарного статусу, який характеризувався збільшенням

маси тіла, жировідкладення та переважанням ендоморфного компонента.

2. При порівнянні діагностичної точності різних моделей каліперів встановлено, що за точністю вимірювання пластиковий каліпер AccuMeasure значно поступається каліперу Ланге, а це не дозволяє використовувати його для потреб клінічного моніторингу. З другого боку, чутливість вимірювань щодо виявлення надмірного жировідкладення для пластикового каліпера становила 70,3 % при специфічності 45,6 %, що свідчить про можливість використання пластикових каліперів з метою скринінгу.

3. Найчастіше серед дітей шкільного віку, що проживають на Півдні України, реєструються мезоектоморфний, мезоморфний, ендомезоморфний і мезоендоморфний соматотипи.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Modern Nutrition in Health and Disease* / ed. by M. E. Shils, M. Shike, A. C. Ross [et al.]. — 10 ed. — Lippincott Williams & Wilkins, 2005. — 2146 p.
2. *Insel P. M. Nutrition* / P. M. Insel, R. E. Turner, D. Ross. — 3 ed. — Jones and Bartlett Publishers, 2007. — 1024 p.
3. *Ципріяні В. І. Методика оцінки харчового статусу людини та адекватності індивідуального харчування: навч.-метод. посібник* / В. І. Ципріяні, Н. В. Велика, В. Г. Яковенко. — К., 1999. — 62 с.
4. *Lobstein T. Obesity in children* / T. Lobstein // *BMJ*. — 2008. — Vol. 337. — P. 669.
5. *Pretlow R. A. Overweight and obesity in childhood* / R. A. Pretlow // *Pediatrics*. — 2008. — Vol. 122 (2). — P. 476.

Таблиця 2

**Структура соматотипів у дітей
шкільного віку, абс. (%)**

Тип соматотипів	Хлопці		Дівчата	
	Місто, n=75	Сільська місцевість, n=220	Місто, n=125	Сільська місцевість, n=380
Центральний	0 (0)	17 (7,7)	4 (3,2)	11 (2,9)
Ектоморфний	3 (4,0)	14 (6,4)	7 (5,6)	29 (7,6)
Ектомезоморфний	5 (6,7)	21 (9,5)	8 (6,4)	35 (9,2)
Ендоморфний	8 (10,7)	19 (8,6)	10 (8,0)	15 (3,9)
Ендомезоморфний	6 (8,0)	22 (10,0)	7 (5,6)	37 (9,7)
Мезоморфний	11 (14,7)	34 (15,5)	6 (4,8)	38 (10,0)
Мезоектоморфний	33 (44,0)	78 (35,5)	70 (56,0)	190 (50,0)
Мезоендоморфний	9 (12,0)	15 (6,8)	13 (10,4)	25 (6,6)

Примітка. $P_{1-2} < 0,02$ ($\chi^2 = 16,4$; $df = 7$); $P_{1-3} < 0,001$ ($\chi^2 = 28,8$; $df = 7$); $P_{2-4} < 0,01$ ($\chi^2 = 21,1$; $df = 7$); $P_{3-4} > 0,05$ ($\chi^2 = 13,0$; $df = 7$).

6. Хільчевська В. С. Медико-соціальні аспекти ожиріння у дітей шкільного віку / В. С. Хільчевська // Буковинський медичний вісник. — 2007. — Т. 11, № 3. — С. 148-151.

7. Столяр В. І. Фізіологія та гігієна харчування / В. І. Столяр. — К. : Здоров'я, 2000. — 336 с.

8. Особливості харчового статусу дівчат-підлітків, які проживають у різних за рівнем екологічної безпеки умовах / М. М. Надворний, Ю. М. Ворохта, О. М. Надворна, В. Л. Михайленко // Одеський медичний журнал. — 2005. — № 4 (90). — С. 82-86.

9. Надворний Н. Н. Питание и здоровье / Н. Н. Надворный, П. С. Ников, А. А. Зелинский. — Одесса, 1996. — 144 с.

10. *Skinfold* equations for estimation of body fatness in children and youth / M. H. Slaughter, T. G. Lohman, R. A. Boileau [et al.] // Hum. Biol. — 1988. — Vol. 60, N 5. — P. 709-723.

11. *Skinfold* thickness and measurement technique / G. G. Harrison, E. R. Buskirk, J. L. Lindsay Carter [et al.] ; ed. T. G. Lohman, A. F. Roche, R. Martorell // Anthropometric standardization reference manual. — Champaign, IL : Human Kinetics, 1988. — P. 55-70.

12. Heath B. H. A modified somatotype method / B. H. Heath, J. E. Carter // Am. J. Phys. Anthropol. — 1967. — Vol. 27 (1). — P. 57-74.

УДК 613.955

Л. Г. Засипка, В. І. Величко, Ю. М. Ворохта

ОЦІНКА АЛІМЕНТАРНОГО СТАТУСУ: ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ КАЛІПЕРОМЕТРИЧНОГО МЕТОДУ

Метою дослідження була оцінка аліментарного статусу дітей шкільного віку південного регіону України. Встановлено, що цей контингент відрізняється відносно високою частотою (7 % випадків) виявлення надлишкового аліментарного статусу, який характеризувався збільшенням маси тіла, жировідкладення та переважанням ендоморфного компонента. Найчастіше серед дітей шкільного віку, що проживають на Півдні України, реєструються мезоекторморфний, мезоморфний, ендомезоморфний і мезоендоморфний соматотипи. При порівнянні діагностичної точності різних моделей каліперів встановлено, що за точністю вимірювання пластиковий каліпер AccuMeasure значно поступається каліперу Ланге. Проте чутливість вимірювань щодо виявлення надмірного жировідкладення для пластикового каліпера становила 70,3 % при специфічності 45,6 %, що свідчить про можливість використання пластикових каліперів з метою скринінгу.

Ключові слова: аліментарний статус, маса тіла, діти, каліпери, скринінг.

UDC 613.955

L. G. Zasyпка, V. I. Velichko, Yu. M. Vorokhta

THE ASSESSMENT OF ALIMENTARY STATUS: THE PERSPECTIVES OF THE USE OF CALIPERMETRIC METHOD

The study was aimed to assess the alimentary status of schoolchildren living in the Southern Ukraine. There was stated that this contingent is characterised with the relatively high rate (7.0 %) of excessive alimentary status, overweight, fat deposition and the prevalence of endomorphic component. The most frequent somatotypes are mesoectomorphic, mesomorphic, endomesomorphic and mesoendomorphic. Comparing the diagnostic exactness of the various calipers there was found that AccuMeasure caliper is much worse than Lange's caliper and could not be used for clinical monitoring. The sensitivity of skin fold measurement with plastic caliper was only 70,3 % and specificity — 45,6 %, so it's possible to use plastic calipers for screening purposes.

Key words: alimentary status, body weight, children, calipers, screening.

УДК 616-073.916

О. В. Щербіна, *д-р мед. наук, проф.*

ІМУНОСЦИНТИГРАФІЯ: ТЕОРЕТИЧНІ ОСНОВИ І РОЛЬ У КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика, Київ

В останні роки бурхливо розвивається імуносцинтиграфія — метод радіонуклідної діагностики, який базується на візуалізації пухлин та їх метастазів із використанням як радіофармацевтичних препаратів (РФП) моноклональних антитіл, мічених радіонуклідами [1–3].

Теоретичні основи імуносцинтиграфії

Моноклональними називаються антитіла, які виробляються одним клоном клітин, що походять з однієї материнської клітини. На відміну від поліклональних, моноклональні антитіла мають молекулярну ідентичність і моноспецифічність, тобто взаємодіють тільки з певною антигенною детермінантою. Моноклональні антитіла завдяки своїй унікальній специфічності, мають більш високий коефіцієнт зв'язку радіоактивності з пухлиною, ніж із суміжними тканинами. Це дає можливість візуалізувати пухлину за допомогою сцинтиграфії або однофотонної емісійної комп'ютерної томографії (ОФЕКТ).

Мета методу імуносцинтиграфії — візуалізація злоякісних пухлин та їх метастазів, диференціальна діагностика з доброякісними пухлинами та непухлинними процесами. Принцип методу полягає у візуалізації пухлин та їх метастазів завдя-

ки специфічній взаємодії мічених радіонуклідами моноклональних антитіл або їх фрагментів із відповідними антигенами пухлинної клітини. Це дає змогу візуалізувати пухлину як осередок гіперфіксації імунорадіофармацевтичного препарату.

Моноклональні антитіла, що їх використовують для імунодетекції, належать до імуноглобулінів класу G. Вони містять 2 важких (H) і 2 легких (L) пептидних ланцюжки, з'єднаних між собою дисульфідними міс-точками. Внаслідок ферментативного розщеплення утворюються два F(ab)-фрагменти (antigen — binding fragment — фрагмент, що зв'язується з антигеном) і Fc-фрагмент. F(ab)-фрагмент містить антигензв'язувальну ділянку молекули, Fc-фрагмент являє собою залишкову частину молекули, його назва пов'язана зі здатністю до кристалізації. Молекула може розщеплюватися на F(ab')₂ і Fc-фрагменти, де F(ab')₂ — фрагмент, еквівалентний двом фрагментам F(ab).

Для імуносцинтиграфії перевагу надають не цілим молекулам, а F(ab')₂- або F(ab)-фрагментам. Ціла молекула метаболізується у печінці та ретикулоендотеліальній системі, тимчасом як F(ab)-фрагменти виводяться нирками. Оскільки F(ab)-

фрагменти моновалентні, вони зв'язуються з антигенами слабше, ніж інтактний бівалентний імуноглобулін. У F(ab')₂-фрагментів зберігається авідність бівалентного імуноглобуліну за відсутності імуногенності Fc-фрагмента. У разі використання F(ab')₂-фрагментів зв'язок радіоактивності у системі пухлина — фон вищий, ніж за використання цілих молекул. Цілі молекули імуноглобулінів можуть взаємодіяти з Fc-рецепторами клітин людини та призводити до хибнопозитивних результатів, чого не трапляється у разі застосування фрагментів. Крім того, фрагменти моноклональних антитіл глибше проникають у пухлину, ніж інтактні молекули.

Сьогодні розроблено різноманітні моноклональні антитіла проти всіх пухлиноспецифічних антигенів, які виявляються у сироватці крові методом радіоімунологічного аналізу та багатьох антигенів пухлин різних типів і локалізацій. Якщо раніше використовували головним чином мишачі моноклональні антитіла та їх фрагменти, то останнім часом перевагу віддають людським.

Здатність міченого моноклонального антитіла виявляти пухлину залежить не тільки від розміру пухлини, її локалізації, розподілу імунорадіофарма-

цвітничного препарату, але й від самого радіонукліда. Основними критеріями для вибору методів мічення моноклональних антитіл є: збереження імунологічної активності білка після мічення, сприйнятливість молекули до окиснення, задовільна специфічна активність, кінетика мічення та зв'язок між моноклональним антитілом і радіонуклідами, який має бути стабільним *in vivo*. При виборі радіонукліда враховують його фізичні характеристики (період напіврозпаду, енергію випромінювання), хімічні реакції, які потрібні для включення радіонукліда в молекулу моноклонального антитіла, а також променеве навантаження на організм пацієнта. Для мітки моноклональних антитіл найчастіше використовують радіонукліди йоду (^{131}I , ^{123}I), ^{111}In , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ та ін.

Основні методи радіоїодування моноклональних антитіл — ізотопний обмін й електрофільне заміщення. Перший метод застосовують для сполук, які містять у своїй структурі атом галоїду. Другий, найбільш поширений, використовують для всіх білкових молекул, що містять хоча б одне тирозинове ядро. Процес мічення відбувається в результаті електрофільного заміщення водню йодом в активованій ароматичній молекулі. Якщо не потребується високої специфічної активності, то електрофільне заміщення — найпростіший і найнадійніший метод. Проте для досягнення високої специфічності необхідно застосовувати інші методи мічення. До них належить метод кон'югації, при проведенні якого радіоактивний йод попередньо включається в молекулу-носії, наприклад, солі діазонію, яка потім ковалентно «зшивається» з моноклональним антитілом. Проведення реакції кон'югації практично повністю виключає неспецифічну взаємодію мічених моноклональних антитіл з антигеном. При цьому має бути витримане оптимальне співвід-

ношення реагентів, порушення якого призводить до втрати імунореактивності моноклональних антитіл.

Недолік моноклональних антитіл, мічених йодом, — дегалогенізація молекул, що призводить до високого нагромадження вільного йоду у щитоподібній залозі та інших органах. Крім того, ^{131}I створює високе променеве навантаження на організм, через що не можна вводити його у великій кількості. Внаслідок цього неможливо отримати високоякісні сцинтиграми, особливо зрізи, під час проведення ОФЕКТ. До того ж, у разі використання йоду зменшується імунореактивність молекул моноклональних антитіл. Серед ізотопів йоду найоптимальнішим є ^{123}I , проте через високу вартість його застосування обмежене.

З огляду на це збільшився інтерес до мічення молекул моноклональних антитіл атомами металів (^{111}In , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, та ін.). При технології мічення металами використовують біфункціональні хелати, молекули яких ковалентно зв'язуються з білками, причому зв'язок з металами достатньо міцний. Хелати — хімічні сполуки, які містять хелатні групи (як правило, поліамінокарбоксільні групи) для зв'язування іонів металів, а також реакційно здатну функціональну групу, яка може реагувати з амінокислотним залишком моноклональних антитіл (ангідрид кислоти, бромацетильна група, іони діазонію та ін.). З-поміж хелатів найчастіше використовують діетилентріамінпентаоцтову кислоту (ДТПА). Процедура мічення проводять у дві стадії. На першій стадії здійснюють модифікацію самого хелату (отримання ангідридів, амідів і т. д.). На другій стадії відбувається взаємодія модифікованого хелату і моноклонального антитіла з утворенням ковалентного зв'язку. Продукт реакції очищають від домішок за допомогою колонкової хроматографії або іншим

способом. Суть радіомічення нуклідами металів полягає в кон'югації хелату зі специфічним районом моноклонального антитіла таким чином, що утворений комплекс моноклональне антитіло-хелат зберігає здатність зв'язувати антиген.

Незважаючи на те, що хелатування — простий і зручний метод радіомічення, йому властиві певні недоліки. По-перше, деякі хелати зв'язуються з молекулами моноклональних антитіл недостатньо міцно. По-друге, якщо до моноклонального антитіла приєднується більше одного хелату, може виникнути зниження біологічної активності внаслідок перехресного з'єднання молекул антитіл.

Найбільша проблема у разі використання моноклональних антитіл, мічених індієм, — неспецифічна радіоактивність у печінці та нирках. Це робить їх непридатними для діагностики згаданих органів. У разі мічення антитіл технецієм спостерігається часткова втрата імунологічної активності.

З-поміж позитронвипромінювальних радіонуклідів для мічення моноклональних антитіл запропоновано ^{64}Cu , ^{68}Ga , ^{124}I . Позитронна емісійна томографія має високу чутливість за рахунок «електронної» колімації.

Одна з проблем, яка виникає у процесі синтезу мічених антитіл, — зниження імуноспецифічності останніх при утворенні РФП. Як один із варіантів виходу з цієї ситуації є створення комплексів антитіло — радіонуклід *in vivo* [3]. При цьому спочатку внутрішньовенно вводять моноклональні антитіла, з'єднані з авідином або біотином. Після нагромадження вказаного комплексу у пухлині хворому вводять радіоактивну мітку, яка, з'єднавшись з авідином або біотином, дозволяє візуалізувати пухлинну тканину, в якій нагромадилися моноклональні антитіла. Основною перевагою вказаного способу є зниження неспецифічного зв'язування ан-

титіл у поєднанні з отриманням високого співвідношення радіоактивності «пухлина — фон».

У разі використання мічених людських моноклональних антитіл алергічні реакції спостерігаються рідко. Частіше це трапляється при застосуванні мишачих антитіл. Для оцінки реактивності організму пацієнта на імунорадіофармпрепарат рекомендується внутрішньошкірне введення 10–20 мкг антитіла за 48 год до імуносцинтиграфії. За 1 год до ін'єкції антитіл внутрішньовенно вводять 100 мг преднізолону. Можна також застосовувати антигістамінні препарати.

При застосуванні моноклональних антитіл, мічених йодом, за 3 доби до ін'єкції та протягом 7 діб після неї проводять блокаду щитоподібної залози (1 мл 5%-го розчину Люголя тричі на добу). Для отримання якісного зображення хворим вводять моноклональні антитіла, мічені ^{131}I (37–74 МБк), ^{111}In (185 МБк), $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (555–1110 МБк).

Візуалізацію пухлин і метастазів проводять на гамма-камерах із клінічними комп'ютерами, однофотонних емісійних комп'ютерних томографах. Тривалість періоду між ін'єкцією препарату та початком візуалізації залежить від фармакодинаміки міченого моноклонального антитіла, а також від властивостей радіонукліда та типу пухлини, яку візуалізують. Обов'язковий компонент дослідження — обробка результатів на клінічному комп'ютері — включає в себе кількісну сцинтиграфію згідно з вибраними зонами інтересу: осередок ураження та симетрична неуражена тканина.

При проведенні ОФЕКТ після збору діагностичної інформації за спеціальними алгоритмами проводять реконструкцію аксіальних, коронарних, сагітальних і навкісних зрізів [4]. Результати імуносцинтиграфії вважаються позитивними, якщо чітко візуалізується

осередок гіперфіксації відповідно до локалізації пухлини. При цьому нагромадження у пухлині стосовно здорової тканини становить не менше 140 % (нагромадження в пухлинах різних гістологічних типів і локалізацій варіює в межах 140–1000 %). На серіях зрізів при проведенні ОФЕКТ чітко візуалізується пухлина.

При використанні для візуалізації пухлин сучасних гібридних апаратів для проведення променевої діагностики (поєднання рентгенівського комп'ютерного й однофотонного емісійного комп'ютерного томографів або рентгенівського комп'ютерного та позитронного емісійного томографів) на фоні анатомічних структур візуалізуються осередки нагромадження радіофармпрепаратів відповідно до локалізації пухлин чи їх метастазів [5].

Розподіл міченого моноклонального антитіла залежить від васкуляризації пухлини, проникності її судин, неспецифічного зв'язування з тканинами, зв'язування з антигеном (він міститься не тільки у пухлині, але і в інших тканинах), доступності та щільності зв'язувальних сайтів антигену в пухлині. Встановлено пряму залежність між ступенем диференціювання злоякісних пухлин і чутливістю методу. Імунорадіофармацевтичний препарат міцніше зв'язується з живою високодиференційованою пухлинною тканиною, ніж з фокусами некрозу та фіброзу. Пухлина зв'язує невелику частину міченого моноклонального антитіла, більша частина його розпадається з вивільненням радіонукліда. Навіть за низького поглинання пухлиною мічених моноклональних антитіл співвідношення пухлина/неуражена тканина високе, якщо нормальні тканини не зв'язують РФП.

Для успішної візуалізації необхідно високе співвідношення пухлина/фон, особливо для імунодетекції глибоко розташова-

них пухлин. Висока концентрація в крові мічених моноклональних антитіл після їх введення призводить до низького співвідношення пухлина/фон і перешкоджає отриманню якісного зображення пухлини при проведенні сцинтиграфії. Для зниження концентрації циркулюючих у крові імунорадіофармацевтичних препаратів вводять інші антитіла. Виявлення пухлин можна покращити, використовуючи для імуносцинтиграфії моноклональні антитіла з високою специфічністю й афінністю. Для поліпшення якості зображення та підвищення розрізняльної здатності використовують субтракцію (математичне віднімання) фону пулу крові й інтерстиціальних рідин з використанням введеної в організм референтної субстанції, міченої радіонуклідом, що має іншу енергію випромінювання. Для високоспецифічних моноклональних антитіл, які забезпечують співвідношення пухлина/фон приблизно 7 : 1, віднімання фону не обов'язкове.

Чутливість, специфічність, точність імунодетекції пухлин у багатьох випадках перевищує 90 % [3; 6]. При використанні моноклональних антитіл, мічених ^{111}In та $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ці показники дещо нижчі внаслідок, головним чином, активного неспецифічного захоплення імунорадіофармацевтичних препаратів компонентами ретикулоендотеліальної системи. Проте, завдяки більш високому фотонному виходу, при застосуванні цих РФП розрізняльна здатність вища порівняно з дослідженнями із застосуванням моноклональних антитіл, мічених ^{131}I . Розрізняльна здатність імуносцинтиграфії — 0,4–0,5 см при детекції поверхневих пухлин та 1,5–2 см — при детекції глибоко розташованих пухлин. За низьких значень нагромадження імунорадіофармацевтичного препарату планарна сцинтиграфія не візуалізує глибоко розташовані пухлини. У цьому разі ОФЕКТ дозволяє візуалізувати глибоко

розташовані пухлини розміром 0,8–1 см.

Роль імуносцинтиграфії у клінічній практиці

За даними літератури, досить вірогідні результати одержані щодо виявлення й оцінки розповсюдження пухлинного процесу, а саме: пухлин голови та шиї, меланому, особливо внутрішньоочної, раку молочної залози (моноклональні антитіла до рецепторів соматостатину), недрібноклітинного раку легень, раку підшлункової залози, раку товстої та прямої кишки, неходжкінських лімфом, раку яєчників, раку передміхурової залози. Так, завдяки сцинтиграфії та ОФЕКТ із моноклональними антитілами, чутливість діагностики раку товстої кишки збільшилася до 85–90 %, а меланому та її метастазів у кістки та лімфатичні вузли — до 90–96 %. Проте позитивна діагностика різноманітних пухлин черевної порожнини із застосуванням найбільш специфічних моноклональних антитіл спостерігається переважно у тих хворих, у яких підвищена концентрація у сироватці крові відповідних антигенів-маркерів, а за їх субнормальних рівнів спостерігається багато хибно-негативних результатів. Ефективність діагностики вища у разі застосування ОФЕКТ. Метод дозволяє діагностувати пухлини раніше і менших розмірів порівняно з планарними дослідженнями. Описані випадки виявлення при імуносцинтиграфії пухлин, які не діагностувались іншими методами, у тому числі й такими сучасними, як комп'ютерна та магніторезонансна томографія, іноді за рік до підтвердження останніми.

Розглянемо більш детально застосування імуносцинтиграфії для діагностики раку передміхурової залози. Спроби радіонуклідної візуалізації простати довгий час були невдалими, зумовлено відсутністю радіофармацевтичних препаратів із вираженою тропністю до тканини перед-

міхурової залози. У 80-х роках ХХ ст. розпочали застосовувати моноклональні антитіла до простатичної кислоти фосфатази — ^{111}In -РАУ 276. Проте дослідження з цим препаратом виявилось недостатньо чутливим. Сьогодні для імуносцинтиграфії передміхурової залози застосовують моноклональні антитіла 7E11-C5.3 до простатичного специфічного мембранного антигену, мічені ^{111}In (^{111}In -СҮТ 356; синоніми: ^{111}In -capromab pentetide, Prostascint) і $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -СҮТ351). ^{111}In -СҮТ356 вводять внутрішньовенно активністю 185 МБк, дослідження проводять через 1 год (фаза перфузії) та 48–96 год (відкладені зображення). $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -СҮТ351 вводять внутрішньовенно активністю 600 МБк, дослідження виконують через 10 хв, 6–8 та 22–24 год після ін'єкції РФП. Проводять планарні дослідження всього тіла й ОФЕКТ таза і черевної порожнини. Пухлини передміхурової залози візуалізуються як вогнища гіперфіксації РФП відповідно до їх локалізації. За допомогою імуносцинтиграфії та однофотонної емісійної комп'ютерної томографії з моноклональними антитілами виявляють також метастази у тазові й екстрапельвікальні лімфатичні вузли. Метастази візуалізуються у вигляді осередків гіперфіксації препарату; ОФЕКТ з ^{111}In -СҮТ356 дозволяє діагностувати метастатичні осередки розміром 5 мм. Завдяки імуносцинтиграфії виявляють рецидиви пухлини у ділянці ложа передміхурової залози у хворих після простатектомії. Особливо цінний цей метод у пацієнтів із підвищеним рівнем простатичного специфічного антигену при негативних результатах комп'ютерної та магніторезонансної томографії. При цьому однофотонна емісійна комп'ютерна томографія з моноклональними антитілами у багатьох спостереженнях допомагає встановити правильний діагноз. Частота виявлення рецидивів корелює з рівнями ПСА

та індексом Глісона. Для кращої візуалізації ложа передміхурової залози рекомендують будувати тривимірні зображення таза. Чутливість методу в діагностиці рецидивів — 78–92 %, специфічність — 77 %. При динамічному спостереженні за хворими, у яких зростає рівень простатичного специфічного антигену, метод діагностує нові метастатичні вогнища. При ефективному променево-лікуванні або гормонотерапії вогнища гіперфіксації РФП зникають, що корелює з клінічними даними та рівнями ПСА в сироватці крові.

Перспективи імуносцинтиграфії пухлин

Дослідження у галузі радіоімунолокалізації тривають. Вони спрямовані на розв'язання таких завдань:

— підвищення чутливості імуносцинтиграфії;

— отримання більш пухлиноспецифічних моноклональних антитіл, розробка оптимальних комбінацій радіонуклідів та моноклональних антитіл і найкращих методів з'єднання їх один з одним;

— застосування панелі моноклональних антитіл до різних пухлинних маркерів, а також моноклональних антитіл до синтетичних і генно-інженерних антигенів;

— кліренс органів і тканин від незв'язаного пухлиною імунорадіофармацевтичного препарату шляхом введення іншого, направлено проти даного препарату антитіла;

— використання химерних антитіл, людських моноклональних антитіл і циклічне застосування різних видів антитіл для розв'язання проблеми появи у пацієнтів антитіл до повторно введеного імунорадіофармацевтичного препарату;

— зниження імуногенності імунорадіофармацевтичних препаратів без зміни імунореактивності моноклональних антитіл.

Можна зробити висновок, що імуносцинтиграфія не повністю виправдала покладені на неї надії: розв'язати проблему ранньої діагностики злоякісних новоутворень. Існує багато проблем як на етапі виробництва моноклональних антитіл, так і на етапі їх клінічного застосування. До того ж, ці дослідження мають високу вартість, що не дає змоги широко застосовувати їх у клінічній практиці. Потрібні подальші дослідження у галузі імунодетекції пухлин, ефективна комбінація

імуносцинтиграфії з іншими сучасними методами променевої діагностики.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Радіологія* — діагностика: програми, алгоритми, стандарти / Д. С. Мечев, В. П. Іщенко, В. А. Романенко, О. В. Щербіна // *Сімейна медицина*. — 2003. — № 1-2 (6). — С. 26-32.
2. Мечев Д. С. Місце ядерної медицини в радіологічних діагностичних програмах і алгоритмах / Д. С. Мечев, О. В. Щербіна, О. І. Авраменко // *Український радіологічний журнал*. — 2007. — Т. 15, № 2. — С. 263-267.
3. *Радионуклідная диагностика* / под ред. Ю. Б. Лишманова, В. И.

Чернова. — Томск : STT, 2004. — 394 с.

4. Щербіна О. В. Современные методы лучевой диагностики — однофотонная эмиссионная компьютерная томография и позитронная эмиссионная томография / О. В. Щербіна // *Международный медицинский журнал*. — 2007. — Т. 13, № 1. — С. 108-116.

5. *Совмещенная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография (ПЭТ-КТ) в онкологии* / Г. Е. Труфанов, В. В. Рязанов, Н. И. Дергунова [и др.]. — СПб. : ЭЛБИ-СПб, 2005. — 105 с.

6. *Clinical Nuclear Medicine* / eds. G. Cook, M. Maisey, K. Britton, V. Chenzhu. — L. : Hodder Arnold, 2006. — 915 p.

УДК 616-073.916

О. В. Щербіна

ІМУНОСЦИНТИГРАФІЯ: ТЕОРЕТИЧНІ ОСНОВИ І РОЛЬ У КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Розглянуто основи сучасного методу радіонуклідної діагностики — імуносцинтиграфії. Описані: принцип методу, імунорадіофармацевтичні препарати, методика дослідження, оцінка результатів, розрізняльна здатність методу, клінічне застосування. Розглянуті перспективи імуносцинтиграфії пухлин.

Ключові слова: імуносцинтиграфія, пухлини, діагностика, моноклональні антитіла, імунорадіофармацевтичні препарати.

UDC 616-073.916

O. V. Shcherbina

IMMUNOSCINTIGRAPHY: THEORETICAL BASES AND ROLE IN CLINICAL PRACTICE

The bases of modern method of nuclear medicine — immunoscintigraphy are considered. Principle of the method, immunoradiopharmaceutical drugs, methods of research, estimation of results, clinical application are described. The perspectives of tumours immunoscintigraphy are highlighted.

Key words: immunoscintigraphy, tumours, diagnostics, monoclonal antibodies, immunoradiopharmaceutical drugs.

*Передплацуйте
і читайте
журнал*



ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

У випусках журналу:

Передплата приймається
у будь-якому передплатному
пункті

Передплатний індекс 08205

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

УДК 616.127-002-056.43-053.2

І. Л. Бабій, *д-р мед. наук, проф.*,
О. В. Федоренко

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ІНФЕКЦІЙНО-АЛЕРГІЧНІ КАРДИТИ У ДІТЕЙ

Одеський державний медичний університет

Серед комплексу заходів, спрямованих на поліпшення здоров'я підростаючого покоління, головна роль відводиться запобіганню і своєчасному виявленню хвороб у дітей, в першу чергу, серцево-судинної патології. У профілактиці, виявленні та лікуванні цих захворювань велика увага приділяється питанням патології міокарда. Інтерес до цієї проблеми зріс у зв'язку зі збільшенням частоти і значною варіабельністю захворювань міокарда, можливістю їх прояву у дітей різних вікових груп і нерідко несприятливим результатом.

Міокардит — це ураження серцевого м'яза переважно запального характеру, зумовлене опосередкованою через імунні механізми дією інфекції, паразитарної або протозойної інвазії, хімічних і фізичних факторів; також виникає при алергічних й імунних захворюваннях [1; 2].

Найчастіше запальний процес у м'язі серця розвивається при інфекційних захворюваннях, причому провідну роль в етіології захворювання відіграють віруси [3].

Розкриваючи епідеміологію захворювання, В. М. Коваленко і Д. В. Рябенко (2001) наводять дані ВООЗ, згідно з якими

частота захворювання на міокардит після ентеровірусної інфекції становить усього 1–4 %. Проте фактична частота міокардиту, відзначають автори, може бути значно вищою. Це зумовлено тим, що у деяких випадках міокардит діагностується при автопсіях, а не в клініках [4]. Результати автопсичних досліджень показали, що зміни в міокарді, характерні для міокардиту, наявні в досить великому відсотку випадків [2]. Так, на Європейському конгресі кардіологів у Стокгольмі (2005) були оприлюднені результати автопсій 413 молодих осіб (до 35 років), померлих раптовою смертю. Жоден із них за життя не пред'являв кардіальних скарг. У 37 % із них були документовані в анамнезі симптоми гострої респіраторної інфекції (ГРВІ). Згідно з результатами цього дослідження, у 11,37 % були виявлені дифузні, а у 19,63 % — осередкові клітинні інфільтрати в міокарді. У 50 % випадків спостерігалися ознаки некрозу кардіоміоцитів, а в 65 % — молекулярний аналіз показав наявність вірусної інфекції (*enterovirus* або його асоціація з *cytomegalovirus*, *Epstein* — *Barr virus*, *parvovirus B₁₉* або *adenovirus*) [5; 6].

Дані про частоту розповсюдження інфекційно-алергічного міокардиту (ІАМ) вельми недостатні [3]. Клінічно, перш за все електрокардіографічно, міокардит діагностується у 1–15 % осіб, які страждають на вірусну інфекцію. За наявними даними, найбільше ураження серцевого м'яза при зараженні вірусами Коксаки А розвивається у 2,9 % випадків, при грипі А — в 1,4 % випадків, при грипі В — в 1,2 %, при парагрипі — в 1,7 % і при аденовірусних інфекціях — у 1,0 % випадків [3; 7; 8].

В. М. Коваленко і Д. В. Рябенко (2001), спираючись на дані J. В. O'Connell і D. G. Renlund (1995), найвідоміші етіологічні фактори підрозділяють на віруси, бактерії, рекетсії та спірохети, прості, гриби, а також токсичні агенти і біологічно активні речовини [9].

На доказ вірусної теорії міокардиту приводять такі аргументи:

1) висока захворюваність на міокардит під час вірусних епідемій;

2) виявлення вірусів у носоглотці та випороженнях хворого протягом першого тижня гострого міокардиту (ГМ);

3) поява в крові титру противірусних антитіл, починаючи

з 2–3-го тижня після розвитку ГМ;

4) виділення з міокарда вірусів і вірусних агентів;

5) при міокардиті, пов'язаному з вірусною інфекцією, у біоптатах серця виявлені запальні зміни;

6) відпрацьована експериментальна модель міокардиту при зараженні тварин вірусами [3].

Міокардит може виникнути і при одночасному впливі двох і більше різних інфекцій, коли одна з них, як правило, створює умови для ураження міокарда, а інша є прямою причиною ураження. Повідомляючи про специфічність етіологічного фактора К. D. Olinde і J. B. O'Connell відзначають, що роль запалення найчастіше має значення лише у гострій стадії процесу, тимчасом як у пізніших стадіях клінічні прояви та перебіг захворювання значною мірою зумовлюються імунологічним процесом, практично не пов'язаним із конкретним етіологічним фактором [10]. При потрапленні вірусів у серцевий м'яз вони розміщуються на поверхневих рецепторах міоцитів, а потім проникають у клітини міокарда. Виникають гальмування функції клітин-господарів, біосинтез і розмноження вірусів (реплікація), а ушкоджений міоцит перетворюється на автоантиген. У відповідь на проникнення вірусу в організм і серцевий м'яз активізуються захисні механізми, збільшується вироблення інтерферону. Інтерферон стримує проникнення вірусів у інші, неушкоджені міоцити й активує Т-лімфоцити і макрофаги. Виробляються віруснейтралізуючі антитіла, що належать до IgM. Макрофаги і Т-лімфоцити знищують уражені клітини міокарда, що містять віруси. У морфобіоптатах на цій стадії процесу відзначається нагромадження полінуклеарних лейкоцитів і макрофагів, а з 5–6-го дня — лімфоцитів, плазмочитів і моногістіоцитар-

них клітин. Синтез колагену починається з 5–6-го дня, а після 14-го дня сполучнотканинні процеси досягають максимуму у вигляді розвитку локальних фіброзних вогнищ. Через 14 днів після початку захворювання віруси в міокарді не виявляються, а запалення поступово стихає [4; 9; 11].

У деяких випадках віруси й інші мікроорганізми здатні до тривалої латентної персистенції в міокарді і виходять з-під контролю імунної системи організму; утворюється замкнуте коло з подальшим повторним ураженням міоцитів. Якщо вищеперелічених захисних механізмів недостатньо для видалення з міокарда вірусів і продуктів їх розпаду, підключається клітинна лімфоцитарна імунна відповідь. У міокарді нагромаджуються субпопуляції Т-лімфоцитів: CD-4, CD-8, CD-95, — які виконують різні функції в регуляції клітинного імунітету, але провідну роль відіграють CD-95 (цитолітичні Т-лімфоцити), оскільки тільки вони знищують віруси, що знаходяться внутрішньоклітинно. У крові з'являються антикардіальні антитіла (імунноглобуліни класу G), що виробляються В-лімфоцитами (CD-22). Цитолітична дія антикардіальних антитіл є вторинною і проявляється тільки у присутності цитолітичних Т-лімфоцитів або комплементу. Таким чином, при тривалій присутності антигену в міокарді або при порушеннях імунорегуляції включається автоімунна реакція [12]. Перехід ГМ в автоімунне захворювання характеризується збільшенням вироблення антикардіальних антитіл, посиленням клітинної імунної реакції, циркуляцією імунних комплексів у крові й подальшим відкладенням їх у міокарді. Імунні комплекси, що фіксуються на клітинах міокарда, поглиблюють ураження серцевого м'яза [13]. Під час імунних реакцій у міокарді вивільняється чимало

біологічно активних речовин (лізосомальні ензими, простагландини, кініни, серотонін, гістамін, ацетилхолін тощо), які сприяють підвищенню проникності судин, що спричинює набряк, геморагії та гіпоксію міокарда [1].

Як відомо, в основі провідних метаболічних процесів лежать окиснювально-відновні реакції, серед яких особлива роль належить вільнорадикальним, коли в результаті метаболічних процесів утворюються перекисні сполуки [14; 15]. В основі утворення подібних сполук лежать вільні радикали, які або вступають у взаємодію між собою з утворенням перекису водню, або можуть безпосередньо окиснювати органічні молекули (жирні кислоти, ділянки білкових комплексів) з утворенням нових вільнорадикальних фрагментів, тобто, як відзначають Е. В. Меншикова і співавтори, за відсутності реакції обриву ланцюга процеси вільнорадикального окиснення (ВРО) можуть набувати лавиноподібного, неконтрольованого характеру [16]. У результаті окиснення жирних кислот утворюються дієнові кон'югати (ДК), які потім метаболізуються в малоновий діальдегід (МДА) і шифові основи. Процеси перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) відбуваються в усіх клітинах, проте наймогутнішим генератором вільних радикалів (ВР) є лейкоцити і тромбоцити [17].

А. П. Голіков і співавтори наголошують на особливій ролі ВР в організмі. Більшість ВР є факторами захисту, будучи фагоцитами, що генеруються, Т-лімфоцитами при запальних реакціях. Не менш важливу роль виконує оксид азоту, утворений в ендотелії судин. Він забезпечує розслаблення гладкої мускулатури судинної стінки і регулює рівень АТ, коронарний і органний кровотік, а також запобігає агрегації тромбоцитів. Як антипод ВРО в організмі іс-

нує антиоксидантна система (АОС), представлена системою антиоксидантних ферментів: супероксиддисмутазою (СОД), глутатіонпероксидазою, глутатіонредуктазою [17].

В основі розвитку міокардиту у дітей, вважає Л. І. Таловерова, лежать складні патогенетичні механізми, зумовлені змінами імунних і метаболічних процесів. Серед факторів неспецифічного захисту, що впливають на виникнення і перебіг ІАМ, чільне місце посідає стан системи ПОЛ, яка, з одного боку, є важливою складовою частиною механізмів адаптації організму, а з другого — сама в змозі призводити до істотних порушень функції інших захисних систем. Надмірний рівень проміжних і кінцевих продуктів ПОЛ є токсичним для клітин більшості органів і виступає одним із механізмів розвитку хибного кола патологічних процесів при розвитку міокардиту [18].

Виникнення запальних захворювань міокарда у дітей може трапитися в будь-якому віці, причому відмінність полягає у ступені ураження (від мінімальних до значно виражених), у механізмі розвитку, гетерогенності початкових і віддалених наслідків. Все це потребує певної класифікації можливих варіантів міокардиту неревматичного генезу з метою удосконалення їх діагностики [19].

Існує достатня кількість класифікацій міокардиту, заснованих на етіології, морфологічних проявах, клініці захворювання тощо. Відома морфологічна класифікація [20], розроблена для діагностики міокардиту за ендоміокардіальними біоптатами (Далласька класифікація, 1984). При первинній ендоміокардіальній біопсії (ЕМБ) виявляються:

а) міокардит із фіброзом або без нього;

б) межовий міокардит (у цьому разі можлива повторна біопсія);

в) відсутність міокардиту.

При подальшій біопсії можна знайти:

а) триваючий міокардит із фіброзом або без нього;

б) міокардит, що завершується, з фіброзом або без нього;

в) завершений міокардит із фіброзом або без нього.

Кількісні морфометричні критерії полягають у наявності більше 5 лімфоцитів у полі зору при збільшенні мікроскопа в 400 разів [3]. Проте, на думку В. М. Коваленка і Д. В. Рябенка, більш інформативними є гістологічні критерії Марбургської угоди (Консенсусу) з діагностики запальної кардіоміопатії. Результати метааналізу 25 досліджень із проведенням ЕМБ у 5635 хворих показали, що застосування Марбургських критеріїв є більш інформативним для діагностики міокардиту. Так, згідно з Далласькими критеріями, міокардит виявляється в 14 % випадків, а за допомогою імуногістохімічних методів — у 52 % хворих. Крім того, імуногістохімічний аналіз дозволяє диференційовано виявити в інфільтратах присутність лейкоцитів, Т-лімфоцитів, цитотоксичних Т-клітин, макрофагів, молекул клітинної адгезії та їх комбінацій. Згідно з Марбургськими критеріями, виділяють гострий, хронічний міокардит і його відсутність. При повторному проведенні ЕМБ діагностують міокардит: персистуючий, що загоюється, загострений [21; 22].

М. Г. Ільяш і О. Е. Бази́ка у своєму дослідженні обговорюють більшість варіантів вітчизняних і зарубіжних класифікацій, їх позитивні якості та недоліки [23].

В. М. Коваленко і співавтор (2000) запропонували класифікацію міокардиту на основі термінології та номенклатури МКХ-10, в якій уточнені етіологія, патогенез, особливості перебігу й ускладнень [24]. Дана класифікація рекомендована до

використовування VI Національним конгресом кардіологів, що відбувся у Києві (18–21 вересня 2000 р.). Згідно з нею, міокардит підрозділяється так:

I ступінь — гострий:

а) зі встановленою етіологією; інфекційний (септичний); бактеріальний, вірусний; паразитарний; при інших хворобах;

б) неуточнений;

II ступінь — хронічний, неуточнений;

III ступінь — міокардіофіброз;

IV ступінь — поширеність:

а) ізольований (осередковий);

б) інший (дифузний);

V ступінь — перебіг: легкий, середньої тяжкості, тяжкий;

VI ступінь — клінічні варіанти: аритмія, порушення реполяризації, кардіалгія тощо;

VII ступінь — серцева недостатність (0–III ст.) [24].

П. С. Мощич і співавтори запропонували класифікацію неревматичного міокардиту у дітей, в якій враховано патогенетичні та клінічні варіанти захворювання, ступінь тяжкості процесу, порушення кровотоку, характер його перебігу (таблиця) [25].

Загальновідомо, що ІАМ характеризується поліморфізмом клінічних симптомів і даних інструментальних досліджень [25]. Клінічна картина ІАМ сильно варіює і залежить від ступеня ураження серцевого м'яза, а також локалізації осередку ураження в міокарді [19]. Ураження лівого шлуночка, зокрема його передньої стінки, тягне за собою більш виражені порушення гемодинаміки, ніж ураження інших камер або ділянок серця. Запальний процес у ділянці синусного вузла призводить до його ураження, внаслідок цього виникають пароксизми миготливої аритмії та суправентрикулярна екстрасистоля. Якщо запальний процес локалізується у ділянці атріовентрикулярного вузла, то з'являються порушення провідності між

**Класифікація неревматичного міокардиту у дітей
(П. С. Мошнич, Ю. В. Марушко, С. О. Бабко та ін., 2006)**

Показники	Характеристика
Час виникнення	Внутрішньоутробно. Після народження (набуті)
Етіологія	Вірусна (ентеровірусна, респіраторні віруси). Пов'язані з іншими вірусними інфекціями. Пов'язані з бактеріальними інфекціями. Пов'язані з алергозами (зокрема, лікувального походження, колагенозами). Пов'язані з введенням вакцин і сироваток
Патогенез	Інфекційно-алергічні, токсико-алергічні. Алергічні, токсичні у разі проникнення в серцевий м'яз вірусів, бактерій
Тяжкість	Тяжкий, середньої тяжкості. Легкий
Клінічні варіанти	З вираженими клінічними проявами: декомпенсований варіант, з переважанням серцевої, судинної недостатності, аритмічний, больовий, змішаний. Без виражених проявів (малосимптомний варіант)
Перебіг	Гострий, підгострий. Хронічний: безперервний, рецидивний. Первинно-хронічний
Ступінь активності процесу	Без ознак активності. З ознаками активності I ступеня, II ступеня, III ступеня (рідко)

передсердям і шлуночками. Невеликі осередки ураження у системі та зміни проведення імпульсів можуть служити причиною порушень серцевого ритму і призводити до летального результату навіть без наявності інших симптомів міокардиту [26].

До основних клінічних проявів міокардиту належать болі в ділянці серця, які відзначають 62–80 % хворих, серцебиття (23–48 %), тахікардія (45–80 %), задишка (50–60 %), ослаблення I тону (40–80 %), шум систоли над верхівкою (42–63 %), збільшення розмірів серця (13–52 %), артеріальна гіпотонія, недостатність кровообігу. Можуть спостерігатися екстрасистоли, пароксизмальна тахікардія, миготлива аритмія та фібриляція шлуночків. У більшості випадків клінічна картина міокардиту характеризується лише окремими з перерахованих симптомів. У 24–33 % хворих IAM може перебігати малосимптомно. Артеріальний тиск залежить від ступеня ураження міокарда й активності периферичних компенсаторних механізмів. При

тяжкому ураженні серцевого м'язу за систолічний тиск знижується, а діастолічний — підвищується. При незначному ураженні міокарда й у разі достатньої периферичної компенсації систолічний тиск підвищується, а діастолічний або підвищується, або істотно не змінюється. Зміни на ЕКГ при IAM неспецифічні, оскільки збігаються зі змінами при багатьох захворюваннях серця. Найранішими проявами у відповідь на гостру інфекцію можуть бути сплюснення, двофазність або інверсія зубця Т, зсув сегмента ST. Ці ознаки трапляються у 69–83 % хворих. Якщо під час інфекційного захворювання виникають порушення збудливості та провідності, то це завжди свідчить про приєднаний міокардит. При рентгенологічному дослідженні хворих на IAM дилатація серця, у першу чергу лівого шлуночка, виявляється у 35–90 % випадків [1; 26].

Труднощі при встановленні діагнозу міокардиту та відсутність загально визнаних діагностичних критеріїв є причиною діагностичних помилок. Най-

частіше міокардит залишається не виявленим [3; 19]. Одним із найпростіших і водночас достатньо інформативним методом діагностики залишається ЕКГ. У частини пацієнтів із бессимптомним перебігом міокардиту зміни ЕКГ можуть бути єдиними даними, що дозволяють запідозрити запальний процес у м'язі серця. Досить часто на ЕКГ виявляються зниження вольтажу комплексу QRS (менше 5 мм у стандартних відведеннях), псевдоінфарктна графіка з патологічним зубцем Q, згладжування або інверсія зубця Т з відсутністю зубця Q у відведеннях V5 і V6, ознаки гіпертрофії лівого шлуночка, різні порушення серцевого ритму та провідності. Рентгенографія органів грудної клітки — один із найпоширеніших методів дослідження. За його допомогою дуже часто вперше виявляють збільшення камер серця й ознаки застою в легенях [4; 11; 21]. Сьогодні найдоступнішим і інформативним методом діагностики міокардиту залишається ехокардіографія, що дозволяє вже на ранніх стадіях захворювання виявити порушення міокардіальної функції (порушення кінезу стінок, збільшення порожнини серця, дисфункція лівого шлуночка) і наявність тромбів у порожнинах серця. Проте цей метод не є специфічним [25; 27].

Останніми роками в медичній практиці для діагностики запальних процесів у міокарді широко використовуються радіонуклідні методи дослідження з різними препаратами. Запровадження в практику однофотонної емісійної комп'ютерної томографії дозволяє одержувати якісні тривимірні зображення міокарда, і за нагромадженням ізотопу, тропного до запального процесу, можна візуально визначити вираженість ураження міокарда. Як носії радіоактивної мітки використовуються автотейкоцити, оброблені гекса-

метилпропіленаміноксимом (ліпофільний фарбник, здатний утримати 99-Тс на мембрані лейкоцита) [28]. Для верифікації запалення використовують також томосцинтиграфію міокарда з цитратом галію-67. Галій має афінність до нейтрофільних лейкоцитів, моноцитів й активованих Т-лімфоцитів, які здатні мігрувати в запальні вогнища. Радіоізотопні методи є фізіологічними, оскільки засновані на відстежуванні природної міграції лейкоцитів у місця запалення і нагноєння. Специфічність скінтиграфії з міченими лейкоцитами та цитратом галію сягає 100 %, а чутливість — 85 % [22].

Для візуальної діагностики запальних процесів також використовується магнітно-резонансна томографія (МРТ) міокарда з контрастуванням. Параманні контрасти (омнікан, галодіамід) нагромаджуються у позаклітинній рідині, викликають зміну інтенсивності МР-сигналу, показуючи запальний набряк. Після обробки серії зображень міокарда до і після контрастування можна зробити висновок про наявність або відсутність міокардиту. Чутливість методу становить 70–75 % [29].

При обстеженні хворих на ІАМ особливу увагу потрібно звернути на етіологічну діагностику та пошук хронічних вогнищ інфекції для проведення адекватної терапії [26].

У лікуванні міокардиту О. М. Амосова виділяє чотири напрями: етіологічне лікування; патогенетичне лікування; метаболічна терапія; симптоматична терапія.

Етіологічне лікування необхідно проводити з урахуванням виявлених збудників і осередків хронічної інфекції. При бактеріальних інфекціях призначають антибіотики та хіміотерапевтичні препарати після визначення чутливості мікробного агента до різних препаратів. Для лікування вірусних інфек-

цій, що ускладнилися міокардитом, показані противірусні препарати (ремантадин, ацикловір, зовіракс, інтерферон для ентєрального і парентерального вживання). За необхідності слід призначати протимікробні та противірусні гаммаглобуліни. Обов'язковим вважається пошук вогнищ хронічної інфекції (тонзиліт, отит, гайморит, періодонтит, аднексит, простатит тощо) та їх санація. Після проведення санації (хірургічна або терапевтична) вогнищ хронічної інфекції, антибактеріальної та противірусної терапії необхідно провести мікробіологічний контроль. Без проведення етіологічної терапії та санації гнійних осередків важко розраховувати на одужання, оскільки інфекційні агенти є пусковим механізмом і підтримуючим чинником міокардиту [1; 30].

Патогенетична терапія включає призначення імуносупресивних протизапальних й антигістамінних препаратів. Виходячи з концепції міокардиту як імунного процесу, при тяжкому і прогресуючому перебігу захворювання необхідно використовувати глюкокортикоїдні гормони. Застосування кортикостероїдних препаратів для лікування хворих на міокардит ґрунтується на таких властивостях цих медикаментів:

1) кортикостероїди гальмують клітинний і гуморальний імунітет, сповільнюють синтез антитіл і утворення імунних комплексів;

2) препарати мають пряму протизапальну дію, стабілізують клітинні мембрани, зменшують проникність стінок капілярів і гальмують активність протеолітичних ферментів;

3) кортикостероїди уповільнюють проліферацію клітин сполучної тканини і розвиток фіброзу.

Для лікування міокардиту потрібно призначати нестероїдні протизапальні препарати, які надають гальмівного впли-

ву на синтез, вивільнення і дію медіаторів запалення. Найефективнішими препаратами є диклофенак, вольтарен, індометацин або ацетилсаліцилова кислота. Після курсу нестероїдних протизапальних препаратів рекомендовано застосовувати дєлагіл для тривалої протизапальної й імуносупресивної терапії. Для блокування медіаторів запалення, що вивільняються, рекомендовані антигістамінні препарати — димєдрол, супрастин, піпольфєн, тавєгіл [31].

Терапія спрямована на поліпшення метаболічних процесів у серцевому м'язі, обов'язкова в комплексному лікуванні міокардиту. Необхідне використання поляризуючих сумішей внутрішньовенно, препаратів калію (панангін, аспаркам), рибоксину, вітамінів, кокарбоксілази, АТФ. Доцільне внутрішньовенне або внутрішньом'язове призначення засобів, які поліпшують тканинне дихання, а саме цитохрому-С [3; 32].

Симптоматична терапія спрямована на усунення порушень серцевого ритму, ознак серцевої недостатності, гіпертензії, запобігання тромбемболічним ускладненням.

Тривалість курсу лікування хворих на міокардит залежить від тяжкості захворювання й ефективності терапії, що проводиться.

Б. Г. Дорошенко і П. С. Назар в огляді літератури, присвяченому сучасним принципам лікування інфекційного міокардиту, всебічно аналізують цю проблему, враховуючи суперечність даних про лікування різних клінічних форм даної патології [31].

Таким чином, захворювання серцево-судинної системи посідають одне з перших місць і справедливо вважаються одними з найбільш несприятливих щодо прогнозу. На думку фахівців, авторів численних наукових досліджень, дана патологія привертає увагу ще і тому,

що останніми роками вона помітно «помолодшала».

Серед патології серцево-судинної системи дитячого і підліткового віку останнім часом велику увагу дослідники приділяють міокардиту, зокрема інфекційно-алергічного генезу, що пов'язане з подальшим зростанням захворюваності унаслідок погіршення соціально-економічної, екологічної ситуації.

Не дивлячись на досягнуті в останні десятиріччя успіхи в лікуванні та профілактиці, оптимізація терапії даних захворювань залишається однією з найактуальніших проблем сучасної дитячої кардіології. У зв'язку з цим пошук нових способів удосконалення сучасних схем медикаментозної терапії інфекційно-алергічного міокардиту у дітей, що сприяють поліпшенню якості їх життя, є одним із пріоритетних у педіатрії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Амосова Е. Н. Миокардиты / Е. Н. Амосова // Международный медицинский журнал. — 2000. — № 1. — С. 22-25.
2. Дерюгин М. В. Хронические миокардиты / М. В. Дерюгин, С. А. Бойцов. — СПб. : ЭЛБИ-СПб, 2005. — 288 с.
3. Дерюгин М. В. Инфекционно-аллергический миокардит (клиническая лекция) [Электронный ресурс] / М. В. Дерюгин. — Режим доступа: <http://www.cardiosite.ru/clinical-lectures/article.asp?pr=1&id=851>.
4. Коваленко В. Н. Миокардит: вопросы этиопатогенеза, диагностические критерии и обоснование лечения в зависимости от особенностей течения заболевания / В. Н. Коваленко, Д. В. Рябенко // Украинский кардиологический журнал. — 2007. — № 5. — С. 67-73.
5. Braunwald E. Myocarditis / E. Braunwald // Heart Disease. — 6th ed. — 2001. — P. 1783-1793.
6. Detection of viruses in myocardial tissues by polymerase chain reaction: evidence of adenovirus as a common cause of myocarditis in children and adults / N. E. Bowles, J. Ni, D. L. Kearney [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiology. — 2003. — Vol. 42. — P. 466-472.
7. Когут Е. П. Значение вертикальной передачи кардиотропных энтеровирусов и хронической формы Коксаки-вирусной инфекции в этиологии ревмокардита и неревматического кардита : автореф. дис. ... доктора мед. наук / Е. П. Когут. — Хабаровск, 1998. — 45 с.
8. Pathophysiology and aetiological diagnosis of inflammatory myocardial diseases with a special focus on parvovirus B19 / S. Pankuweit, V. Ruppert, H. Eckhardt [et al.] // J. Vet. Med. B. Infect. Dis. Vet. Public. Health. — 2005. — Vol. 52. — P. 7-8.
9. Коваленко В. М. Миокардиты: этиология, классификация, современные подходы к диагностике и лечению / В. М. Коваленко, Д. В. Рябенко // Украинский кардиологический журнал. — 2001. — № 2. — С. 29-32.
10. Olinde K. D. Inflammatory heart disease: pathogenesis, clinical manifestations, and treatment of myocarditis / K. D. Olinde, J. B. O'Connell // Annu. Rev. Med. — 1994. — Vol. 45. — P. 481-490.
11. Коваленко В. Н. Современные представления о миокардите / В. Н. Коваленко, Д. В. Рябенко // Мистецтво лікування. — 2005. — № 9. — С. 12-20.
12. Бочкарев Е. Г. Влияние на иммунную систему препаратов, обладающих антиоксидантными и антигипоксантами свойствами / Е. Г. Бочкарев, Ю. В. Сергеев // Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2000. — № 4. — С. 8-14.
13. Визир В. А. Роль иммунной и воспалительной активации в формировании и прогрессировании сердечной недостаточности / В. А. Визир, А. Е. Березин // Украинский медицинский часопис. — 2001. — № 6 (14). — С. 13-20.
14. Ланкин В. З. Свободнорадикальные процессы в норме и при патологических состояниях / В. З. Ланкин, А. К. Тохадзе, Ю. Н. Беленков. — М., 2001. — 78 с.
15. Маслов В. А. Свободнорадикальное окисление при лечении больных ишемической болезнью сердца с помощью методов периодической гипоксии и гипероксии / В. А. Маслов, Т. Г. Сазонтова, А. И. Костин // Нур. Med. J. — 2004. — Т. 12, № 1/2. — С. 23-26.
16. Меньшикова Е. В. Механизмы развития окислительного стресса при ишемическом и реперфузионном повреждении миокарда / Е. В. Меньшикова, Н. К. Зенков, А. Ф. Сафина // Успехи современной биологии. — 1997. — Т. 117, вып. 3. — С. 362-373.
17. Голиков А. П. Свободнорадикальное окисление и сердечно-сосудистая патология: коррекция антиоксидантами / А. П. Голиков, С. А. Бойцов, В. П. Михин // Лечащий врач. — 2003. — № 4. — С. 70-74.
18. Таловсрова Л. I. Перекисне окислення ліпідів при неревматичному міокардиті у дітей, які часто хворіють на ГРВІ, та ефективність тіотриазоліну у комплексній терапії / Л. I. Таловсрова // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2000. — № 1. — С. 62-64.
19. Бойцов С. А. Современные возможности диагностики неревматических миокардитов / С. А. Бойцов, М. В. Дерюгин // Consilium medicum. — 2002. — № 3. — С. 117-124.
20. Myocarditis, mimicking acute myocardial infarction: role of endomyocardial biopsy in the differential diagnosis / A. Angelini, V. Carzolari, F. Colabrese [et al.] // Heart. — 2000. — N 84. — P. 23.
21. Таловсрова Л. I. Перекисне окислення ліпідів при неревматичному міокардиті у дітей, які часто хворіють на ГРВІ, та ефективність тіотриазоліну у комплексній терапії / Л. I. Таловсрова // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2000. — № 1. — С. 62-64.
22. Definition of inflammatory cardiomyopathy (myocarditis): on the way to Consensus. A status report / B. Maisch, I. Porting, A. Ristic [et al.] // Hertz. — 2000. — Vol. 25 (issue 3). — P. 200-209.
23. Ильши М. Г. К вопросу о классификации миокардитов / М. Г. Ильши, О. Е. Базыка // Украинский ревматологический журнал. — 2001. — № 34 (5-6). — С. 23-25.
24. Класифікація кардіоміопатій, міокардитів та перикардитів. Інформація Українського товариства кардіологів / В. М. Коваленко, К. М. Амосова, І. М. Ганджа [та ін.] // Український кардіологический журнал. — 2000. — № 1-2. — С. 122-124.
25. Кардіологія дитячого і підліткового віку : наук.-практ. посібник / П. С. Мошнич, Ю. В. Марушко, С. О. Бабко [та ін.] ; за ред. П. С. Мошнич, Ю. В. Марушка. — В. : Вища шк., 2006. — 422 с.
26. Глебова Л. П. Диференціальна діагностика кардіоміопатій, кардитів та міокардіодистрофій у дітей / Л. П. Глебова, І. Ю. Черненко // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2001. — № 3. — С. 23-27.
27. Echocardiographic findings in fulminant and acute myocarditis / G. M. Felker, J. P. Boehmer, R. H. Hruban [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiology. — 2000. — Vol. 36. — P. 227-232.
28. Бойцов С. А. Клиническая оценка данных скинтиграфии с аутолейкоцитами, мечеными ^{99m}Tc-ГМПАО, у больных с малосимптомными неревматическими миокардитами / С. А.

Бойцов, М. В. Дерюгин, В. Ю. Сухов // Кардиология. — 2001. — № 11. — С. 48-52.

29. *MRI of acute myocarditis: a comprehensive approach based on various imaging sequences* / J. P. Laissy, B. Messin, O. Varenne [et al.] // Chest. — 2002. — Vol. 122, N 5. — P. 1638-1648.

30. *Басаргина Е. Н.* Патогенетические основы лечения сердечной недостаточности у детей / Е. Н. Басаргина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2003. — № 1. — С. 38-44.

31. *Бойцов С. А.* Цитопротективная терапия при воспалительных за-

болеваниях миокарда / С. А. Бойцов // ФАРМиндекс-Практик. — 2003. — Вып. 5. — С. 5-21.

32. *Дорошенко Б. Г.* Сучасні принципи лікування інфекційного міокардиту / Б. Г. Дорошенко, П. С. Назар // Український кардіологічний журнал. — 2003. — № 1. — С. 27-33.

УДК 616.127-002-056.43-053.2
І. Л. Бабій, О. В. Федоренко
СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ІНФЕКЦІЙНО-АЛЕРГІЧНІ КАРДИТИ У ДІТЕЙ

У роботі наведено ретельний аналіз сучасних уявлень про інфекційно-алергічні кардити у дітей. Розглянуті питання етіології, патогенезу, діагностики, клінічного перебігу та лікування цієї загрозливої патології, яка останніми роками значно поширилася.

Ключові слова: серцево-судинна система, кардит, діти.

UDC 616.127-002-056.43-053.2
I. L. Babiy, O. V. Fedorenko
MODERN IDEAS ABOUT INFECTIOUS-ALLERGIC CARDITIS AT CHILDREN

A detailed analysis of modern ideas about infectious-allergic carditis at children are presented in the work. Questions of etiology, pathogenesis, diagnostics, clinic and medical treatment of this threatening pathology which has lately spread considerably are highlighted.

Key words: cardiovascular system, carditis, children.

УДК 616-007-053.1-02:577.118

І. В. Руденко, канд. мед. наук

РОЛЬ МАКРО-, МІКРОЕЛЕМЕНТІВ У РОЗВИТКУ ПРИРОДЖЕНИХ ВАД

Одеський державний медичний університет

Природжені вади розвитку у плодів і новонароджених становлять серйозну проблему в акушерстві та перинатології. Частота цієї патології залишається високою і не має тенденції до зниження [1], що пояснює актуальність питання, яке вивчається.

Етіологія природжених вад розвитку не до кінця вивчена. Науковці основну увагу приділяють медичній генетиці, що вивчає етіологічні фактори, патогенетичні механізми спадкових хвороб залежно від генетичних факторів і впливу навколишнього середовища [2].

Протягом останніх 60 років вивчаються епігенетичні фактори як етіологічні причини природжених вад розвитку. Однією із складових епігенетики є вплив екзогенних факторів довкілля на зміну експресії генів при індивідуальному розвит-

ку організму. Епігенетично зумовлена модифікація експресії генів проявляється спонтанно в одному або кількох поколіннях і зникає [3].

Хронічна дія екотоксикантів, серед яких чільне місце посідають ксенобіотичні метали, у субтоксичних дозах сприяє розвитку мутагенних і тератогенних ефектів, призводить до розвитку ендемічних захворювань, мікроелементозів [4].

Порушення мікроелементного гомеостазу проявляється на всіх стадіях еволюційного розвитку організму людини. Вроджені мікроелементози клінічно перебігають із порушенням формування органів і тканин, починаючи з періоду раннього ембріогенезу [5].

Згідно з даними літератури [6], дисбаланс обміну міді, магнію, цинку супроводжує порушення розвитку життєво важли-

вих органів, сполучної тканини.

Однією з ознак ізольованої форми недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ) є мікроаномалії серця. До вісцеральних фенотипових маркерів дисплазії сполучної тканини (ДСТ) належать аномалії розвитку серцево-судинної та сечовидільної систем, варикозне розширення вен тощо [7].

Серед нозологічних форм серцево-судинної патології найбільш розповсюдженими є малі форми аномалій серця, первинний пролапс мітрального клапана, дефект міжпередсердної перегородки [8].

У 80-х роках минулого століття доведено роль недостатності магнію при первинному пролапсі мітрального клапана [9].

Магній є основним внутрішньоклітинним елементом. Іони

магнію активізують понад 300 ферментів, у тому числі ті, що відповідають за регуляцію вуглеводного обміну, обмін енергії в аденозинтрифосфорній кислоті (АТФ), знижують збудження в нервових клітинах, стимулюють утворення білків [10].

Дефіцит магнію в організмі супроводжується станом хронічного стресу, цукрового діабету, алопеції, шкірних захворювань. У клінічній практиці гіпомagneмія асоціюється з підвищенням агрегації тромбоцитів, гіпертензією, порушенням серцевого ритму, епілептиформними нападами [11].

Високий вміст магнію виявлено при гіперфункції паращитоподібної залози, щитоподібної залози, артритів, псоріазі [12].

Іони магнію входять до складу основної речовини сполучної тканини. Зовнішніми ознаками ДСТ є стигми дизембріогенезу [13].

В умовах недостатності магнію порушується регуляція метаболізму сполучної тканини, здатність фібробластів продукувати колаген. Зменшення вмісту окремих видів колагену або порушення співвідношення між ними знижує міцність сполучної тканини різних органів і тканин, систем [14].

Недостатність магнію є одним із факторів ризику розвитку у дітей серцево-судинної патології, судом тощо [15]. Можна припустити, що одним із ланцюгів патогенетичного кола цього процесу є антагоністичні взаємовідношення між іонами кальцію і магнію. Дисбаланс обміну останніх може провокувати метаболічні порушення на клітинному рівні, супроводжуватися ними або генетичними розладами. Генетичні та молекулярні фактори регулюють петлеутворення серця. Аномальне петлеутворення сприяє формуванню вад розвитку серця [16].

Серце як орган, з анатомічної точки зору, містить м'язово-

еластичні шари, гладком'язові клітини, еластичні волокна, сполучнотканинний шар, еластичні та колагенові волокна. Базальна мембрана скоротливих кардіоміоцитів містить іони Ca^{2+} , які беруть участь у циклі скорочення — розслаблення мембрани кардіоміоцитів [17].

Біохімічні ефекти міді є дозозалежними. Дисбаланс обміну міді може проявлятися генотоксичними властивостями. Фізіологічні концентрації міді сприяють стабілізації геному через церулоплазмін, металотіонеїни. Підвищені дози міді спричинюють аберації мітозу, появу мутацій. Механізм мутагенезу пояснюється реакцією Фестона і Хабер — Уейса й ураженням ДНК вільними радикалами [18].

В організм плода мідь надходить через плацентарний бар'єр. Нагромадження міді у тканинах плода (печінка, селезінка, головний мозок) відбувається відповідно до терміну гестації, особливо з 2-го до 9-го місяців вагітності. У печінці плода міститься понад 50 % загальної кількості міді, що у 5–10 разів перевищує вміст у дорослої людини. У недоношених дітей рівень міді нижчий, ніж у доношених. Низька активність церулоплазміну та високий вміст міді у печінці новонародженого є однією з ознак хвороби Вільсона [19].

Дефіцит міді під час ембріонального періоду призводить до антенатальної загибелі плода, природжених вад розвитку (вади серця, аномалії кровоносначальних судин, формування кісткової тканини), порушення гемопоезу і росту плода [20]. Не виключено, що у цих процесах не останню роль відіграє стан сполучної тканини як складового елемента судин, ендокарда.

Недостатність міді клінічно позначається на стані сполучної тканини, кровотворенні, всмоктуванні заліза і проявляється кардіопатіями, алергодерматозами, розладами нервової сис-

теми, печінки, порушенням обміну холестерину [21].

Надлишок міді призводить до дефіциту цинку, молібдену [22].

Іони мікроелемента кальцію відіграють важливу роль у функціонуванні м'язової тканини, міокарда, шкіри, кісткової тканини. Кардіоміоцити містять іони кальцію [23].

Іони кальцію є четвертим плазмовим фактором згортання крові [24].

Високий вміст кальцію відмічено у людей з гіперфункцією щитоподібної залози, при церебральних паралічах [25].

Надлишок кальцію призводить до дефіциту цинку та фосфору. Кальцій запобігає нагромадженню свинцю у кістковій тканині [26].

Цинк належить до групи вітальних мікроелементів. Іони цинку є компонентом металоферментів, гормонів, беруть участь у всіх видах обміну речовин.

До цинкзалежних станів належать процес синтезу ферментів ДНК (ДНК-полімераза; цинкзалежна тимідинкіназа; «фінгерні» білки генів ГКГС I, II), білки, що зв'язують ДНК (глюкокортикоїд-, мінералокортикоїд-, естроген-, прогестерон-, вітамін В-рецептор ретинової кислоти, що зв'язує білки), диференціювання, стабілізації клітинних мембран. Іони цинку контролюють експресію генів у процесі клітинного поділу, експресії факторів росту; забезпечують стабілізацію генома [27].

Цинкдефіцитні стани проявляються анемією, зниженням імунітету (Т-клітинний імунітет), затримкою статевого розвитку, сперматопатіями. Низький вміст цинку виявляється при надлишку міді, кадмію, свинцю [28].

Вперше цинкдефіцитні стани описав А. S. Prasad (1963) як синдром карликовості, гіпогонадізму та залізодефіцитної анемії.

В антенатальному періоді цинк надходить в організм плода трансплацентарно відповідно до терміну вагітності та маси плода. Дисбаланс обміну цинку у матері може бути причиною цинкдефіцитних станів у плода. У терміні гестації 37 тиж. рівень цинку у плода вищий, ніж у матері [29].

Патологічний перебіг вагітності, що супроводжується порушенням матково-плацентарного кровотоку, призводить до зменшення надходження цинку в організм плода. Ембріон і плод в окремі періоди свого розвитку чутливі до недостатності цинку в організмі матері [30].

Цинкдефіцитні стани можуть виявитися причиною передчасних пологів, синдрому затримки розвитку плода, формування вад розвитку будь-якого органа або системи, особливо легенів і центральної нервової системи (гідроцефалія, вади розвитку очей, щілина піднебіння, вади серця). Цинкзалежні ферменти (РНК-полімераза, транскриптаза тощо) беруть участь у поділі клітини [31].

У 13–18 % вагітних із дефіцитом цинку відмічаються вади розвитку дитини (гідроцефалія, синдактилія, дефекти формування нервової трубки, діафрагмальні грижі, вади розвитку серця) [32].

Цинкдефіцитна ембріопатія трапляється при концентрації цинку в крові нижче 1,3 мкмоль/л і проявляється відсутністю імплантації, антенатальною загибеллю ембріона, плода [33].

Надлишок цинку проявляється ембріоцидною дією і перинатальною смертністю [34].

Залізо не має прямого генотоксичного ефекту. Безпосередня роль заліза в індукції та розриві ДНК не доведена [35].

Дефіцит заліза відмічається при гіпохромній анемії, кардіопатіях, атонії скелетних м'язів, запальних захворюваннях носоглотки, хронічних гастродуо-

денітах, імунодефіцитних станах [36].

Дефіцит заліза сприяє низькій масі плода при народженні, вадам розвитку скелета [37].

Надлишок заліза впливає на стан печінки, селезінки, головний мозок, прискорює запальні процеси в організмі [38].

Свинець є основним антропогенним поллютантом із групи важких металів, що пояснює потужне забруднення навколишнього середовища вихлопними газами автомобільного транспорту [39].

Генотоксичний ефект свинцю пов'язаний з поодинокими розривами ДНК, пригніченням репарації ДНК, зниженням стабільності синтезу ДНК, заміною цинку, порушенням кальційзалежних механізмів реплікації. Генотоксичні властивості свинцю реалізуються на геномному й епігеномному рівнях клітини [40].

Свинцевий токсикоз проявляється патологією серцево-судинної та нервової систем, кровотворення, нирок [41].

Гравідарна токсичність свинцю проявляється некрозом плаценти, перинатальною та неонатальною смертністю, затримкою росту, нейротоксичністю (аномалії поведінки), а тератогенна дія — патологією кінцівок [42].

Епігеномні механізми кадмію пов'язані з індукцією мутацій, перекисним окисненням ліпідів, заміною іонів цинку в «фінгерних» білках та інших нуклеопротейдах; конкуренцією з Са в кальційзалежних процесах реплікації, транскрипції, фосфорилування і ДНК-фрагментації [43].

Хронічна експозиція кадмію поступово індуктує селективний синтез цинк-, кадмій-металотіонеїн, що виснажує цю систему і викликає сайт-специфічну деградацію ДНК [44].

Надлишкове надходження кадмію призводить до розвитку анемії, уражень печінки і ни-

рок, кардіопатій, остеопорозу, гіпертонії [45].

Кадмій у великих кількостях нагромаджується у тютюновому диму. Забруднення кадмієм пов'язане з переробкою побутових і промислових відходів, металургійним виробництвом.

Ембріотоксична дія кадмію проявляється патологією будови скелета, лиця, нервової трубки плодів. Доведена нейротоксична дія кадмію через гематоенцефалічний бар'єр, при змінах судинної системи головного мозку у плодів. Надлишок кадмію провокує дефіцит цинку і селену [46].

Можна зробити висновок, що природжені вади розвитку є процесом, який зумовлений молекулярно-генетичними й епігенетичними механізмами.

Епігенетичні механізми можуть провокуватися агресивними факторами довкілля.

Метаболічні порушення, що розвиваються в організмі ембріона, плода, реалізуються формуванням природжених вад розвитку і потребують своєчасного прогностування та профілактики.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Генетическая медицина* / В. Н. Запорожан, В. А. Кордюм, Ю. И. Бажора [и др.]. — Одесса : Одес. гос. мед. ун-т, 2008. — 432 с.
2. *Медицина генетика : підручник* / В. М. Запорожан, Ю. І. Бажора, А. В. Шевеленкова, М. М. Чеснокова. — Одеса : Одес. держ. мед. ун-т, 2005. — 260 с.
3. *Назаренко С. А. Эпигенетическая регуляция активности генов и ее эволюция* / С. А. Назаренко // Проблемы вида и видообразования : материалы 2-й Международ. конф. — Томск : Томск. гос. ун-т, 2002. — Т. 2. — С. 82-93.
4. *Мищенко В. П. Проблема микроэлементозов в акушерстве и перинатологии* / В. П. Мищенко // Международный медицинский журнал. — 2001. — № 3. — С. 38-41.
5. *Агаджанян Н. А. Химические элементы в среде обитания и экологический портрет человека* / Н. А. Агаджанян, А. В. Скальный. — М. : Изд-во КМК, 2001. — 83 с.
6. *Скальный А. В. Микроэлементозы у детей: распространенность и пу-*

- ти коррекции / А. В. Скальный, Г. В. Яцк, Н. Д. Одинаева. — М. : Изд-во КМК, 2002. — 86 с.
7. Головской Б. В. Наследственная дисплазия соединительной ткани в практике семейного врача / Б. В. Головской, Л. В. Усольцева, Н. С. Орлова // Российский семейный врач. — 2002. — № 4. — С. 52-58.
8. Клеменов А. В. Течение и исходы беременности у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / А. В. Клеменов, О. П. Алексеева, А. А. Востюкова // Реферативный медицинский журнал. — 2002. — Т. 11, № 28. — С. 112.
9. Фофанова И. Ю. Роль витаминов и микроэлементов в сохранении репродуктивного здоровья / И. Ю. Фофанова // Гинекология. — 2005. — Т. 7, № 4. — С. 1-6.
10. Влияние витаминов и микроэлементов на состояние здоровья беременной женщины и плода / Н. А. Коровина, Н. М. Подзолкова, И. Н. Захарова [и др.] // Лечащий врач. — 2004. — № 12. — С. 1-3.
11. *Pharmacokinetics of ionized versus total magnesium in subjects with preterm labor and preeclampsia* / E. V. Taber, L. Tan, C. R. Chao [et al.] // *Am. J. Obstet Gynecol.* — 2002. — Vol. 186 (5). — P. 1017-1021.
12. *Caddell J. L. The apparent impact of gestational magnesium (Mg) deficiency on the sudden infant death syndrome (SIDS)* / J. L. Caddell // *Magnes. Res.* — 2001. — N 14 (4). — P. 291-303.
13. *Tan Y. Treatment of intrauterine growth retardation with magnesium sulfate* / Y. Tan, W. Zhang, B. Lu // *Fu Chan Ke Za Zhi.* — 2000. — N 35 (11). — P. 664-666.
14. *Intrauterine infection, magnesium sulfate exposure and cerebral palsy in infants born between 26 and 30 weeks of gestation* / Y. Matsuda, S. Kouno, Y. Hiroyama [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2000. — N 91 (2). — P. 159-164.
15. *Перекальская М. А. Нейроэндокринная дисфункция у женщин с системной дисплазией соединительной ткани* / М. А. Перекальская, Л. И. Макарова, Г. Н. Верещагина // *Клиническая медицина* — 2002. — Т. 80, № 4. — С. 48-51.
16. *Елисеева И. В. Клинико-функциональные особенности соматического состояния и течения родов у женщин с пролапсом митрального клапана* / И. В. Елисеева // *Клиническая медицина*. — 2003. — № 81 (3). — С. 22-24.
17. *Kumar P. D. Is mitral valve prolapse a manifestation of adolescent growth spurt?* / P. D. Kumar // *Med. Hypotheses.* — 2000. — Vol. 54, N 2. — P. 189-192.
18. *Reid T. M. Mutagenesis by metal-induced oxygen radicals* / T. M. Reid, D. I. Feid, L. A. Loeb // *Environ. Health Perspect.* — 1994. — Vol. 102. — Suppl. 3. — P. 57-61.
19. *Мазепа А. І. Роль міді та цинку в розвитку патології сполучної тканини* / А. І. Мазепа, І. В. Мазепа // *Медицина хімія*. — 2002. — Т. 4, № 2. — С. 71-76.
20. *Магомедов М. Г. Гигиенические факторы нарушений внутриутробного развития плода по экологических зонах Дагестана* / М. Г. Магомедов // *Гигиена и санитария*. — 2002. — № 4. — С. 18-20.
21. *Микроэлементозы человека : этиология, классификация, органо-патология* / А. П. Авцын, А. А. Жаворонков, М. А. Риш, Л. С. Строчкова. — М. : Медицина, 1991. — 496 с.
22. *Мищенко В. П. Плацентарна недостатність в умовах сучасної екологічної системи (діагностика, профілактика та лікування) : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук : спец. 14.01.01 Акушерство та гінекологія* / В. П. Мищенко. — Одеса, 1998. — 32 с.
23. *Капелько В. Н. Внеклеточный матрикс миокарда и его изменения при заболеваниях сердца* / В. Н. Капелько // *Кардиология*. — 2000. — № 9. — С. 78-90.
24. *Чурилина А. В. Нарушение метаболизма соединительной ткани при некоторых патологических состояниях у детей* / А. В. Чурилина // *Здоровье ребенка*. — 2006. — № 1. — С. 122-126.
25. *Смольнова Т. Ю. Фенотипический симптомокомплекс дисплазии соединительной ткани у женщин* / Т. Ю. Смольнова, С. Н. Буянова, С. В. Савельев // *Клиническая медицина*. — 2003. — № 8. — С. 42-48.
26. *Айламазян Э. К. Молекулярная медицина — новое направление в акушерстве и гинекологии* / Э. К. Айламазян, В. С. Баранов // *Акушерство и гинекология*. — 2002. — № 2-4. — С. 9-14.
27. *Скальный А. В. Микроэлементозы человека (диагностика и лечение)* / А. В. Скальный. — М. : Изд-во КМК, 1999. — 96 с.
28. *Иммунофармакология микроэлементов* / А. В. Кудрин, А. В. Скальный, А. А. Жаворонков [и др.]. — М. : Изд-во КМК, 2001. — 537 с.
29. *Одинаева Н. Д. Цинк и здоровье детей раннего возраста : пособие для врачей* / Н. Д. Одинаева, Г. В. Яцк, А. В. Скальный. — М. : Изд-во КМК, 2002. — 30 с.
30. *Недифференцированные дисплазии соединительной ткани и их значение в акушерско-гинекологической практике* / М. Ю. Смирнова, Ю. И. Строев, Д. А. Ниаури, А. В. Шликова // *Вестник Санкт-Петербургского университета*. — 2006. — Сер. II, вып. 4. — С. 95-104.
31. *Щеплягина Л. А. Цинк в педиатрической практике : учеб. пособие* / Л. А. Щеплягина. — М. : Медпрактика, 2001. — 84 с.
32. *Скальный А. В. Эколого-физиологическое обоснование эффективности использования макро- и микроэлементов при нарушениях гомеостаза у обследуемых из различных климато-географических регионов : дис. ... доктора мед. наук* / А. В. Скальный. — М., 2000. — 352 с.
33. *Скальный А. В. Микроэлементы и здоровье детей* / А. В. Скальный, А. Т. Быков, Г. В. Яцк. — М. : Изд-во КМК, 2002. — 134 с.
34. *Watkins S. M. Metabolomics and biochemical profiling in drug discovery and development* / S. M. Watkins, J. D. German // *Curr. Opin. Mol. Ther.* — 2002. — Vol. 4. — P. 224-228.
35. *Лазюк Г. И. Этиология и патогенез врожденных пороков развития* / Г. И. Лазюк // *Терапология человека ; под ред. Г. И. Лазюка*. — М. : Медицина, 1991. — С. 18-46.
36. *Корочкин Л. И. Биология индивидуального развития* / Л. И. Корочкин. — М. : Изд-во МГУ, 2002. — 263 с.
37. *Баранов А. А. Экология в педиатрической науке и практике* / А. А. Баранов // *Экологические и гигиенические проблемы здоровья детей и подростков ; под ред. А. А. Баранова, Л. А. Щеплягиной*. — М., 1998. — С. 5-26.
38. *Ho L. H. Involvement of intracellular labile zinc in suppression of DEVD-caspase activity in human neuroblastoma cells* / L. H. Ho // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2000. — Vol. 268, N 1. — P. 148-154.
39. *Сусликов В. Л. Геохимическая экология болезней. Атомовиты* / В. Л. Сусликов. — М. : Гелиос АРВ, 2000. — Т. 2. — 672 с.
40. *Эколого-биогеохимические факторы и здоровье человека* / Н. А. Агаджанян, В. Л. Сусликов, Н. В. Ермакова, А. Ш. Капанова // *Экология человека*. — 2000. — № 1. — С. 3-5.
41. *Экологическая безопасность и здоровье* / Н. А. Агаджанян, А. П. Гужвин, И. Н. Полунин [и др.]. — М. : Астрахань : Изд-во АГМА, 2000. — 145 с.

42. Вельтищев Ю. Е. Экология и патогенез экопатологии у детей / Ю. Е. Вельтищев // Экология и здоровье детей ; под. ред. М. Я. Студеникина, А. А. Ефимовой. — М. : Медицина, 1998. — С. 18-65.

43. Татаринов Л. П. Молекулярная генетика и эпигенетика в механизмах морфогенеза / Л. П. Татаринов

// Журнал общей биологии. — 2007. — Т. 68, № 3. — С. 165-169.

44. Wronska T. Genotoxicity of cadmium and nickel as dependent on ethanol-induced cytochrome p-450: role of free radical mechanism / T. Wronska, J. Wisniewska // Trace element and electrolyse. — 1997. — Vol. 14, N 2. — P. 96-102.

45. Vernhet L. Differential sensitivities of MRP1 — overexpressing lung tumor cells to cytotoxic metals / L. Vernhet // Toxicology. — Vol. 142, N 2. — P. 127-134.

46. Mates J. M. Antioxidant enzymes and human diseases / J. M. Mates, C. Perez-Gomez, I. Nunez de Castrol // Clin. Biochem. — 1999. — Vol. 32. — P. 595-603.

УДК 616-007-053.1-02:577.118

I. В. Руденко

РОЛЬ МАКРО-, МІКРОЕЛЕМЕНТІВ У РОЗВИТКУ ПРИРОДЖЕНИХ ВАД

У роботі проведено детальний аналіз ролі макро-, мікроелементів у виникненні вроджених вад розвитку (ВВР). Доведена роль епігенетичних факторів, дисбалансу обміну міді, магнію, цинку, кальцію, молібдену, заліза, свинцю, кадмію у появі ВВР. Ксенобіотичні метали-екотоксиканти сприяють розвитку мутагенних і тератогенних ефектів. Вроджені вади розвитку є процесом, зумовленим молекулярно-генетичними й епігенетичними механізмами, які проваюються агресивними факторами навколишнього середовища і потребують своєчасного прогнозування й профілактики.

Ключові слова: макро-, мікроелементи, вроджені вади розвитку.

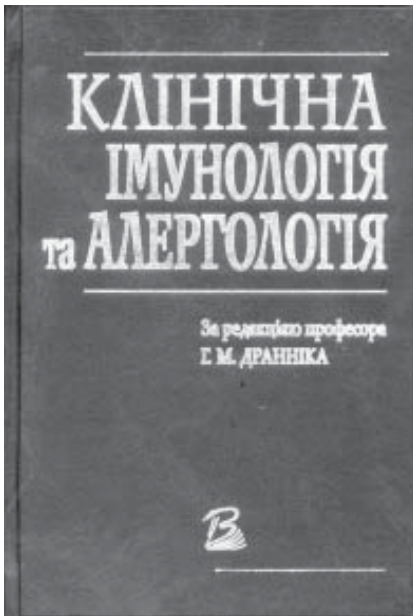
УДК 616-007-053.1-02:577.118

I. V. Rudenko

THE ROLE OF MACRO- AND MICROELEMENTS IN DEVELOPMENT OF CONGENITAL MALFORMATIONS

The work gives a detailed analysis of the role of macro- and microelements in development of congenital malformations. The importance of epigenetic factors, disbalance of exchange of magnesium, zinc, calcium, molibden, iron, lead, cadmium in development of congenital malformations is presented. The congenital malformations are the process caused by molecular-genetic and epigenetic mechanisms, provoked by aggressive factors of the environment and need timely prognosing and prophylaxis.

Key words: macro-, microelemets, congenital malformations.



ПІДРУЧНИК, НА ЯКИЙ ДАВНО ЧЕКАЛИ

Клінічна імунологія та алергологія. Підручник. Г. М. Драннік, О. С. Прилуцький, Ю. І. Бажора та ін. За ред. Г. М. Дранніка. Київ, Здоров'я, 2006. 888 с.

Останніми десятиріччями набула стрімкого розвитку клінічна імунологія та алергологія — медична дисципліна, без знання якої нині неможливе кваліфіковане лікування будь-якої хвороби. Це зумовлено кількома причинами. Імунопатологічні процеси беруть участь у патогенезі багатьох захворювань, і це необхідно враховувати при виборі тактики лікування. Неухильне зростання захворюваності на алергійні, автоімунні хвороби й імунодефіцитні стани теж спонукають приділяти цим аспектам більш пильну увагу.

Останнім часом суттєво розширені уявлення про механізми функціонування імунної системи у здорової людини та в умовах патологічних станів. Але значна частина сучасної наукової та прикладної інформації викладена в наукових виданнях, що розраховані на фахівців з даної дисципліни. То ж конче потрібна література, яка б узагальнювала наукове надбання з цих питань, була адаптована

до потреб навчального процесу у вищих медичних навчальних закладах України. А її, на жаль, бракує.

Поодинокі видання з проблем клінічної імунології та алергології для потреб навчання здебільшого не виходили за межі скромних навчальних посібників, присвячених окремим питанням дисципліни. Найбільш відомий з них — навчальний посібник «Клиническая иммунология и аллергология» професора Г. М. Дранніка, виданий у 1999 р. російською мовою, який дістав високу оцінку фахівців і читачів. Це був перший і на багато років єдиний в Україні навчальний посібник з цієї дисципліни.

Проте всеосяжного підручника, який би цілковито відповідав програмі навчання у медичних вузах, тривалий час не було. Та ось він, нарешті, з'явився — перший підручник, який насправді є унікальним, адже його матеріал охоплює основні питання клінічної імунології та алергології й повніс-

тю відповідає типовій навчальній програмі з даної дисципліни, а його структура — вимогам МОН України щодо навчальних видань, а саме підручників.

Написаний колективом авторитетних науковців і педагогів, підручник «Клінічна імунологія та алергологія» складається з трьох частин (загальна імунологія, імунопатологія та алергологія), 45 розділів, короткого словника імунологічних термінів і списку літератури.

Перша частина (12 розділів) містить загальну інформацію щодо будови та функціонування імунної системи. Ретельно викладені питання відносно природженого неспецифічного імунітету, набутого специфічного імунітету, імунної системи слизових оболонок, антигенів. Розглянута структура та функції головного комплексу гістосумісності, системи комплементу, імуноглобулінів, цитокінів, інтерферонів, молекул клітинної адгезії.

Друга частина (20 розділів) присвячена актуальним проблемам імунopatологічних станів: первинний і вторинний імунodefіцити; ВІЛ-індукована хвороба; синдром підвищеної втомлюваності; синдром хронічної втоми; автоімунні захворювання; системний васкуліт; лімфаденопатії; захворювання печінки та травного каналу. Висвітлені питання онтогенезу імунної системи, трансплантаційного імунітету, імунології пухлин і репродукції. Окремий і досить великий розділ присвячено сучасній класифікації, характеристичі та принципам застосування імуноотропних препаратів.

У третій частині (13 розділів) розглядаються сучасні аспекти алергології. Наведено ґрунтовну інформацію щодо механізмів розвитку алергійних реакцій, характеристику різних видів алергенів і факторів, що сприяють розвитку алергії, загальної діагностики алергійних захворювань, медикаментозної алер-

гії. Викладені питання патогенезу, клініки, діагностики та лікування найбільш поширених алергійних захворювань: бронхіальної астми; анафілактичного шоку; полінозу; алергічного риніту; кропив'янки й ангіоневротичного набряку. Велика увага приділяється основним методам лікування алергійних хвороб — специфічній імунотерапії та застосуванню антигістамінних препаратів і глюкокортикоїдів.

Наявність короткого словника, що тлумачить специфічні імунологічні терміни, значно полегшує сприйняття інформації студентами.

Гідною основою для створення цього підручника став вищезгаданий навчальний посібник професора Г. М. Дранніка, розширений за рахунок нових розділів, написаних відомими в Україні вченими і педагогами, серед яких професори О. С. Прилуцький з Донецька, В. В. Чоп'як зі Львова, М. А. Мазепа з Івано-Франківська, В. Є. Казмирчук

з Києва, Л. А. Коваль з Дніпропетровська.

Особливо приємно, що до складу авторів увійшли й три одесити: професори Ю. І. Бажора, В. Й. Кресюн і доцент І. М. Годзієва, — перу яких належать два розділи з питань імунodefіцитів при захворюваннях та ураженнях травного каналу. Це є своєрідним свідченням загального визнання авторитету одеської наукової школи з питань імунології.

Отже, студенти-медики України одержали гідний підручник — фундаментальну працю, яка посіла провідне місце серед книжок, в яких висвітлюються питання клінічної імунології та алергології, й успішно використовується при викладанні цієї навчальної дисципліни у вищих медичних навчальних закладах III–IV рівнів акредитації. Її видання є дуже своєчасним й актуальним.

В. М. ЗАПОРОЖАН,
академік АМН України

*Передплачуйте
і читайте
журнал*



ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

У випусках журналу:

Передплата приймається
у будь-якому передплатному
пункті

Передплатний індекс 08205

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

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ для журналу «Досягнення біології та медицини»

До розгляду приймаються статті, які відповідають тематиці журналу й нижченаведеним вимогам.

1. Стаття надсилається до редакції в двох примірниках, підписаних усіма авторами. Вона супроводжується направленням до редакції, завізованим підписом керівника та печаткою установи, де виконано роботу, а для вітчизняних авторів також експертним висновком, що дозволяє відкрити публікацію. До неї на окремому аркуші додаються відомості про авторів, які містять вчене звання, науковий ступінь, прізвище, ім'я та по батькові (повністю), місце роботи та посаду, яку обіймає автор, адресу для листування, номери телефонів і факсів.

Якщо у статті використано матеріали, які є інтелектуальною власністю кількох організацій і раніше не публікувалися, автор повинен надати дозвіл на їх публікацію кожної з цих організацій.

Автори повинні повідомити, для якої рубрики (розділу) призначена стаття. Основні рубрики (розділи) журналу: «Фундаментальні проблеми медицини та біології», «Нові медико-біологічні технології», «Оригінальні дослідження», «Огляди», «Інформація, хроніка, ювілеї». Докладніше про зміст рубрик (розділів) читайте на 3-й сторінці обкладинки.

2. Редакція віддає перевагу одноосібним роботам і роботам, виконаним невеликим колективом авторів (2–3). У першу чергу друкуються статті передплатників журналу, а також замовлені редакцією.

Не приймаються до розгляду статті, що вже були надруковані в інших виданнях, а також роботи, які за своєю сутністю є переробкою опублікованих раніше статей і не містять нового наукового матеріалу або нового наукового осмислення вже відомого матеріалу. За порушення цієї умови відповідальність цілковито покладається на автора.

3. Мова статей — українська для вітчизняних авторів, російська для авторів з інших країн СНД.

4. Матеріал статті повинен бути викладеним за такою схемою:

- а) індекс УДК;
- б) ініціали та прізвище автора (авторів), науковий ступінь;
- в) назва статті;
- г) повна назва установи, де виконано роботу;
- д) постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями;

е) аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор;

ж) виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується означена стаття;

з) формулювання цілей статті (постановка завдання);

и) виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;

к) висновки з даного дослідження і перспективи подальших розвідок у даному напрямку;

л) література;

м) два резюме — мовою статті й англійською обсягом до 800 друкованих літер кожне за такою схемою: індекс УДК, ініціали та прізвище автора (авторів), назва статті, текст резюме, ключові слова (не більше п'яти).

5. Обсяг оригінальних та інших видів статей не повинен перевищувати 8 машинописних сторінок, оглядів — 10, коротких повідомлень — 2.

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 вдруковують 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 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 ДСТУ ГОСТ 7.1:2006, а скорочення слів і словосполучень — відповідно до ДСТУ 3582-97 та ГОСТ 7.12-93 і 7.11-78.

Звертаємо увагу авторів на те, що оформлення списку літератури за новим ДСТУ суттєво відрізняється від попереднього. Для тих, хто не має

доступу до повного тексту ДСТУ, на сайті Одеського медуніверситету наведено приклади оформлення бібліографічних записів. Доступ за посиланням <http://odmu.edu.ua/index.php?v=1179>.

Список літературних джерел повинен містити перелік праць за останні 5 років і лише в окремих випадках — більш ранні публікації. В оригінальних роботах цитують не більше 10 джерел, а в оглядах — до 30. До списку літературних джерел не слід включати роботи, які ще не надруковані.

У рукопису посилання на літературу подають у квадратних дужках згідно з нумерацією за списком літератури. Література у списку розміщується згідно з порядком посилань на неї у тексті статті. Якщо наводяться роботи лише одного автора, вони розміщуються за хронологічним порядком.

На кожену роботу в списку літератури має бути посилання в тексті рукопису.

10. Редакція залишає за собою право рецензування, редакційної правки статей, а також відхилення праць, які не відповідають вимогам редакції до публікацій, без додаткового пояснення причин. Рукописи авторам не повертаються.

11. Статті, відіслані авторам для виправлення, слід повернути до редакції не пізніше ніж через три дні після одержання. В авторській коректурі допустиме виправлення лише помилок набору.

12. Статті треба надсилати за адресою: Редакція журналу «Досягнення біології та медицини», Одеський державний медичний університет, Валіховський пров., 2, Одеса, 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**