

ДОСЯГНЕННЯ **БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ**

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ



№ 2 (14)
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)

№ 2 (14) 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 30.10.2009.
Формат 60x84/8. Папір письмовий.
Обл.-вид. арк. 13,0.
Тираж 150 пр. Зам. 1337.

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

- ВИКОРИСТАННЯ ФАКТОРА РОСТУ ГРАНУЛОЦИТІВ
ДЛЯ КОРЕКЦІЇ ДИСТРОФІЧНИХ ЗМІН ПЕЧІНКИ
В ЕКСПЕРИМЕНТІ
В. М. Запорожан, О. Л. Холодкова,
А. Л. Щербатюк, Д. М. Пихтєєв 4
- ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЗМУ БІОГЕННИХ АМІНІВ
І ЦИКЛІЧНИХ НУКЛЕОТИДІВ ПІД ДІЄЮ
ОКСИЕТИЛЬОВАНИХ АЛКІЛ- ТА ІЗОНОНІЛФЕНОЛІВ
В. М. Зовський, В. А. Бондаренко,
С. А. Наконечна, В. В. Мартиненко 7
- ВЗАЄМОДІЯ ВІТАМІНІВ В₁ І В₂ У БІОСИНТЕЗІ
ЇХ КОФЕРМЕНТНИХ ФОРМ У ЩУРІВ
Л. М. Карпов, В. Ю. Анісімов 11
- ПОРІВНЯННЯ ПОЗАКИШКОВОГО ФЕНОТИПУ
У ХВОРИХ ЗІ СПОРАДИЧНОЮ І СПАДКОВОЮ
ФОРМАМИ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ
ТОВСТОЇ КИШКИ
М. Р. Лозинська, Ю. С. Лозинський 14
- ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ
ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ
ПРИ ПЕРВИЧНОЙ ГЛАУКОМЕ
И. Н. Михейцева 17
- НАРУШЕНИЯ КОМПЕНСАТОРНО-
ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ
СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА КРЫС
В УСЛОВИЯХ ДЕЙСТВИЯ ГЕНОТОКСИКАНТА
5-ФТОРУРАЦИЛА И АЛИМЕНТАРНОЙ
ПОЛИФЕНОЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
И. Н. Моисеев, Е. К. Ткаченко,
О. И. Скиба, **О. Н. Воскресенский** 20
- ІММОБІЛІЗАЦІЯ ПРОТЕАЗИ С У БІОГЕЛЬ ЛАМІДАН
І. І. Романовська, С. С. Декіна, Н. Б. Мартинюк 25



Одеса
Одеський медуніверситет
2009

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

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ В. М. Запорожан, І. Л. Бабій, В. Г. Марічереда, М. В. Дубковська	29
ОСОБЛИВОСТІ ВЕГЕТАТИВНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ХВОРИХ З АПОПЛЕКСІЄЮ ЯЄЧНИКА І. З. Гладчук, О. Я. Назаренко, Р. С. Вастьянов	33
ХІМІЧНІ МОДИФІКАЦІЇ МОЛЕКУЛИ 6-МЕТИЛУРАЦИЛУ ТА ПРОТИПУХЛИННА АКТИВНІСТЬ ЙОГО НОВИХ ПОХІДНИХ Ю. І. Губський, О. В. Вельчинська, Н. І. Шаркіна, Е. О. Коваленко	37
ПЕРЕБІГ ОСТЕОАРТРОЗУ ЗА НАЯВНОСТІ ЧИ ВІДСУТНОСТІ СИНОВІТУ Л. Н. Єфременкова	42
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ МАЗИ НА ОСНОВЕ ПРОПОЛИСА ПРИ ПАТОЛОГИИ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА Л. С. Кравченко, Г. Н. Солоденко, С. В. Щербаков, Н. Н. Новикова, С. А. Бас	45
ВПЛИВ МІНЕРАЛЬНОГО КОНЦЕНТРАТУ «ВІТА» НА ПЕРЕКИСНЕ ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ КРОВІ У ХВОРИХ НА ВИРАЗКОВУ ХВОРОБУ ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ В. Й. Кресюн, Т. В. Трегуб, Е. О. Пахомова, О. О. Протункевич, С. Б. Стречень, Г. Г. Відавська	49
МАТЕМАТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ АНТРОПОМЕТРИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ІЗ ПАРАМЕТРАМИ РЕОЕНЦЕФАЛОГРАМИ У МІСЬКИХ ДІВЧАТОК ПІДЛІТКОВОГО ВІКУ ЗАЛЕЖНО ВІД СОМАТОТИПУ І. К. Нурметова	52
ОСОБЕННОСТИ КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, ВОЗНИКШЕЙ НА ФОНЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ НАРУШЕНИЙ ГЕМОДИНАМИКИ Е. А. Павлова	57
КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ Й ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПОЄДНАНИХ ДОБРОЯКІСНИХ ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ ЕНДО- І МІОМЕТРІЯ Н. М. Рожковська, В. О. Ситнікова, Д. М. Железов	61
ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ ГЛУТАТІОН-S-ТРАНСФЕРАЗ M1 І T1 У МЕШКАНЦІВ ОДЕСЬКОЇ ОБЛАСТІ О. О. Сметюк, М. М. Чеснокова, Ю. І. Бажора	65
ВПЛИВ ПОХІДНОГО ТІОХІНАЗОЛІНУ NC-224 НА МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ НЕЙРОНІВ СЕНСОМОТОРНОЇ ЗОНИ КОРИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ У ЩУРІВ З НЕОБОРОТНОЮ БІЛАТЕРАЛЬНОЮ ОКЛЮЗІЄЮ ЗАГАЛЬНИХ СОННИХ АРТЕРІЙ С. А. Моргунцова, І. Ф. Беленічев, А. В. Абрамов	67
СОСТОЯНИЕ КОГНИТИВНОЙ ФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИНВОЛЮЦИОННЫМ ПСИХОЗОМ СОГЛАСНО ДАННЫМ ИССЛЕДОВАНИЙ СОБЫТИЯ-СВЯЗАННЫХ ВЫЗВАННЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ М. М. Пустовойт	71
ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ШЕЙНАЯ МИКРОДИСКЭКТОМИЯ: БЛИЖАЙШИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ШЕЙНЫХ ДИСКОГЕННЫХ НЕЙРОКОМПРЕССИОННЫХ СИНДРОМОВ Е. П. Красиленко, В. В. Аксенов	75

ВПЛИВ ЛІПОФЛАВОНУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНУ АКТИВНІСТЬ КЛІТИН БРОНХІАЛЬНОГО ЕПІТЕЛІУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ III СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ З ТРИВАЛИМ СТАЖЕМ ТЮТЮНОПАЛІННЯ О. К. Асмолов, Т. А. Рибак	83
---	----

Огляди

КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ НОВІТНІХ ІНСУЛІНІВ О. В. Коноваленко	87
ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ	93

*Рекомендовано до друку Вченою радою Одеського державного медичного університету
Протокол № 7 від 23.06.2009 р.*

До відома авторів!

Постановою Президії ВАК України від 27 травня 2009 р. № 1–05/2 журнал «Досягнення біології та медицини» включено до переліку видань, у яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт із медицини та біології.

Передплатний індекс 08205

УДК 616.36-007.17-092.9

В. М. Запорожан, *акад. АМН України, д-р мед. наук, проф.*,
О. Л. Холодкова, *канд. мед. наук, доц.*,
А. Л. Щербатюк,
Д. М. Пихтєєв

ВИКОРИСТАННЯ ФАКТОРА РОСТУ ГРАНУЛОЦИТІВ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ ДИСТРОФІЧНИХ ЗМІН ПЕЧІНКИ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Одеський державний медичний університет

Дистрофії печінки, зокрема жирова дегенерація печінки, є дуже поширеними захворюваннями серед населення зрілого віку [1]. Вони призводять до тяжких органічних і функціональних порушень печінки, лікування яких сьогодні є не досконалим, оскільки воно не розв'язує проблеми відновлення печінкової тканини при масивній загибелі гепатоцитів (ГЦ) [2]. Через це виникає необхідність розробки медикаментозних заходів, що здатні активувати регенераторні процеси в печінці, впливати на основні ланки патогенезу даних захворювань і усувати додаткове навантаження на печінку. За останні роки з'явилося багато публікацій, в яких показано позитивний вплив цитокінів на регенераторну активність патологічно змінених внутрішніх органів, репродуктивної, нервової систем тощо [3–5]. Як показано в експериментах *in vitro*, процес регенерації печінки за патологічних умов опосередкований кількістю цитокінів, що стимулюють синтез ДНК гепатоцитів [6]. Вважають, що механізм дії цитокінів полягає в активізації виходу з депо стовбурових клі-

тин, таким чином він сприяє регенерації тканин у місцях ушкодження, а також здатності безпосередньо відновлювати мембрани клітин, активуючи фосфоліпази А-2 [3; 7].

Виходячи з наведеного, **метою** нашого дослідження стало вивчення регенераторної активності печінки за умов цитокінової корекції CCl_4 -індукованої жирової та фіброзної дегенерації печінки.

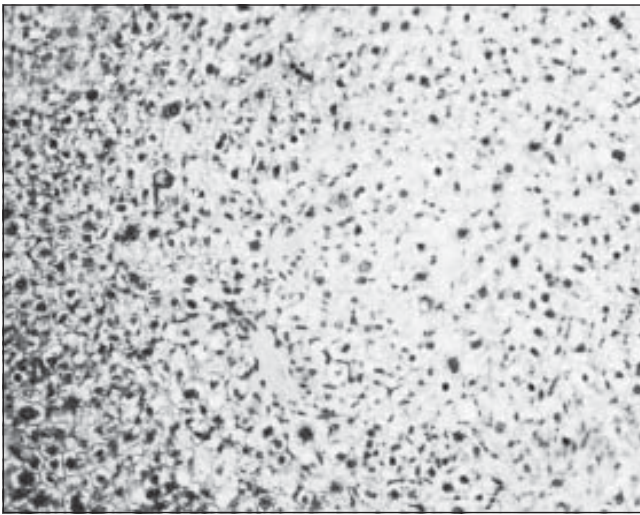
Матеріали та методи дослідження

Експеримент проводили на 45 статевозрілих самцях мишей лінії ICR, які знаходились у стандартних загальноприйнятих умовах віварію. Тварин розподілили на три групи: I групі перорально вводили 50%-й олійний розчин чотирихлористого вуглецю (CCl_4) дозою 0,05 мл через день протягом 7–8 тиж.; II групі вводили CCl_4 за такою самою схемою та наступного дня після останнього введення CCl_4 підшкірно вводили гранулоцитарний колоніестимулювальний фактор (Гр-КСФ) дозою 100 мкг/кг; III група, замість CCl_4 , отримала фізіологічний розчин за тією ж схемою та слу-

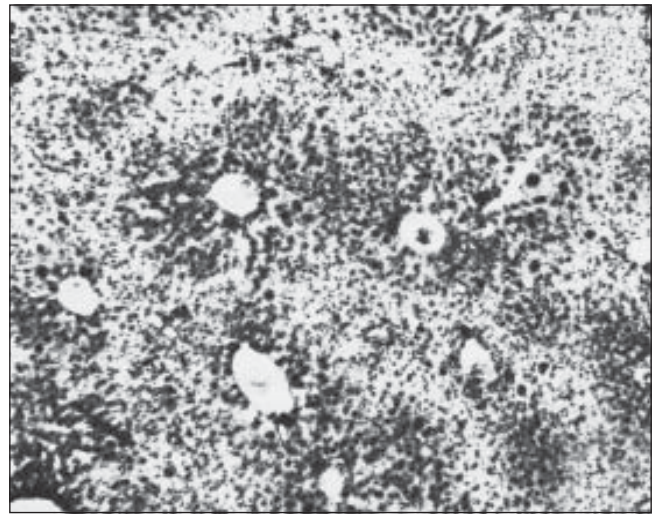
гувала контролем. Тварин виводили з експерименту через тиждень після введення Гр-КСФ. Вилучені печінки фіксували в 10%-му розчині формаліну. Парафінові зрізи завтовшки 3 мкм забарвлювали гематоксиліном і еозином та за Ван-Гізеном. Крім того, з фіксованих у формаліні печінок робили зрізи на заморожуючому мікроскопі та забарвлювали суданом III. Дослідження препаратів проводили на світловому мікроскопі "Leica DMLS", морфометричні дослідження проводили з використанням комп'ютерної програми «Видеотест мастер-морфологія». Обробка отриманих даних проводилася із використанням програмного пакета статистичного аналізу «Статистика-6».

Результати дослідження та їх обговорення

Патоморфологічне дослідження показало, що печінки тварин I групи були неоднорідного кольору. Мікроскопічно були наявні ознаки зернистої та вакуольної дистрофії ГЦ, переважно по периферійних ділянках печінки спостерігали вогнищевий некроз ГЦ із лімфоцитар-



a



б

Рис. 1. Тканина печінки мишей на фоні ураження CCl_4 (I група): *a* — апоптоз і некроз ГЦ, поширені синусоїди, забарвлення гематоксилином і еозином ($\times 100$); *б* — жирове переродження печінкової тканини навколо центральних вен, забарвлення суданом III ($\times 40$)

но-макрофагальною інфільтрацією некротизованих ділянок, по всій тканині спостерігали велику кількість ГЦ з патологією ядер. Виявляли судинні зміни у вигляді потовщення стінок судин, набухання клітин ендотелію, у багатьох ділянках — периваскулярні набряки. На зрізах печінки, забарвлених за Ван-Гізеном, виявили перипортальне та внутрішньочасточкове розростання сполучної тканини. При забарвленні суданом III спостерігали масивне жирове переродження тканини печінки навколо центральних вен (рис. 1). Морфометричне дослідження показало, що питома щільність ГЦ з каріопікнозом, каріорексисом і каріолізісом (ПЩ ГЦ КПРЛ) у 19,2 разу перевищувала контроль; питома щільність апоптотичних ГЦ (ПЩ АГЦ) була вищою майже вдвічі, питома щільність стромальних елементів (ПЩ СЕ) підвищилася на 30,1 %; питома щільність двоядерних ГЦ (ПЩ ДЯ ГЦ) зменшилася на 32,1 %, розмір ядер одноядерних ГЦ (РЯ ОГЦ) зменшився на 25,0 % порівняно з контролем (таблиця).

У тварин II групи мікроскопічно виявляли незначне підвищення зернистості цитоплазми ГЦ, подекуди — невеликі вог-

нищеві інфільтрати. Ділянки жирового переродження тканини печінки набагато зменшилися, набули більш дифузного характеру та розташовувалися внутрішньочасточково. Площа сполучної тканини, порівняно з I групою, була меншою, стінки судин були практично без патологічних змін (рис. 2). За морфометричними даними, ПЩ АГЦ була на 12,1 % нижчою за цей показник I групи; ПЩ ГЦ КПРЛ майже не відрізнялася від показників контрольної групи; ПЩ СЕ була на 17,2 % нижчою, ніж у I групи, і на 6 % вищою за контроль; ПЩ ДЯ ГЦ на 12,0 % перевищувала цей показник I групи і була на 20,2 % нижчою за контроль; РЯ ОГЦ був на 25,3 % меншим за контроль (див. таблицю).

Таким чином, у печінках тварин I групи спостерігали великі вогнища жирового перероджен-

ня ГЦ навколо центральних вен, апоптоз і некроз ГЦ тощо. Всі вищенаведені морфологічні ознаки вказують на тяжке порушення метаболічної активності та наявність печінкової недостатності, яка зазвичай тяжко піддається корекції. У тварин II групи, що підлягали корекції Гр-КСФ, морфофункціональний стан печінки був значно кращим. Відбулося відновлення цілісності структурних елементів печінки, зменшення площі жирової інфільтрації та перерозподіл стеатозу з внутрішньочасточковою локалізацією. Зменшилася кількість сполучнотканинних клітин, ГЦ із патологією ядер. У цей самий час по всій площі печінки спостерігались ознаки підвищення регенераторної активності ГЦ.

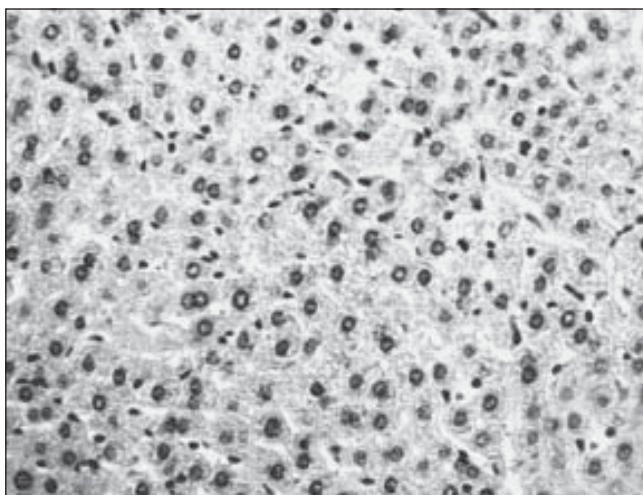
Механізм дії Гр-КСФ у даному випадку може бути пов'язаний із властивістю блокуван-

Таблиця

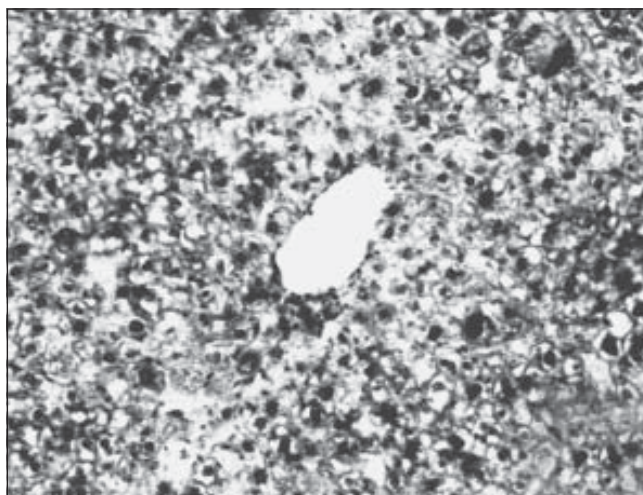
Результати морфометричних досліджень тканини печінки всіх груп мишей, $n = 15$

Морфометричні показники	Контроль	I група	II група
ПЩ СЕ	10,0 \pm 2,0	12,8 \pm 3,1*	10,6 \pm 2,0*
ПЩ АГЦ	0,70 \pm 0,05	1,25 \pm 0,03	1,10 \pm 0,05
ПЩ ГЦ КПРЛ	0,12 \pm 0,04	2,3 \pm 0,7	0,16 \pm 0,04
ПЩ ДЯ ГЦ	22,0 \pm 3,3	15,8 \pm 2,3	17,8 \pm 1,2
РЯ ОГЦ	20,23 \pm 3,00	17,7 \pm 2,3*	17,7 \pm 2,5*

Примітка. * — $P > 0,05$.



a



б

Рис. 2. Тканина печінки мишей після корекції CCl_4 -індукованої патології Гр-КСФ (II група): *a* — відновлення печінкової тканини, забарвлення гематоксиліном і еозинном ($\times 200$); *б* — зменшення та перерозподіл жирової інфільтрації тканини печінки, забарвлення суданом III ($\times 100$)

ти синтез РНК проколагену та продукцію прозапальних і про-склерогенних цитокінів, як це описано на прикладі інших ростових факторів [8]. Деякими авторами вже висловлені припущення про можливість регресу фіброзу печінки, що пов'язують із деградацією білків позаклітинного матриксу шляхом запуску каскаду цитокінових реакцій, у результаті чого зменшується активність процесу синтезу колагену. Це може бути досягнуто індукцією апоптозу зірчастих клітин печінки, а також впливом на рецептори ангіотензину II, що розташовані на мембранах зірчастих клітин і контролюють порталний тиск. Блокада означених рецепторів призводить до падіння рівня $TGF-\beta_2$ [9]. Але досягнення регресу фіброзу шляхом блокування або провокування апоптозу клітин, які синтезують колаген, може бути невдалим, тому що ці клітини відіграють первинну роль у пусковому механізмі регенерації печінки у відповідь на ушкодження. Так, клітини Купфера в перші години ушкодження печінки адгезують нейтрофіли, що виділяють цитокіни, які активують синусоїдальні клітини печінки. Тож Гр-КСФ може реалізувати репаративний ефект через підвищення кількості нейт-

рофілів у крові. Клітини Купфера також виділяють простагландини E_2 , які є потужним мітогенним стимулом проліферації ГЦ, при цьому він регулює вироблення цитокінів і стримує безконтрольний поділ ГЦ [10].

Висновки та перспективи подальших досліджень

Таким чином, можна сказати, що застосування Гр-КСФ — ефективний спосіб корекції дистрофічних змін печінки шляхом стимуляції регенераторної активності ГЦ і, як наслідок, відновлення її морфофункціонального стану. Тому застосування Гр-КСФ — це перспективний напрямок для подальшого дослідження його регенераторних властивостей.

ЛІТЕРАТУРА

1. Голубчиков М. В. Статистичний огляд захворюваності населення України на хвороби печінки і жовчовідних шляхів / М. В. Голубчиков // Сучасна гастроентерологія і гепатологія. — 2000. — № 2. — С. 53-55.
2. Ивашкин В. Т. Болезни печени и желчевыводящих путей : рук. для врачей / В. Т. Ивашкин. — М. : М-Весті, 2002. — 416 с.
3. Della Puca R. Regulation of phospholipase-A2 (PLA-2) by cytokines expressing hematopoietic growth-stimulating properties / R. Della Puca, V. S. Gallicio // Proceedings of the society for experimental biology and medicine. — 1996. — Vol. 212, N 2. — P. 174-184.

4. Di Fazio I. Efficacy of human recombinant erythropoietin plus IFN- α in patients affected by chronic hepatitis C / I. Di Fazio // Journal of interferon cytokine research. — 2004. — Vol. 24, N 10. — P. 594-589.

5. Granulocyte-colony stimulating factor usage in regeneration of dystrophic myocardium / V. Zaporozhan, N. Pereplyuk, E. Kholodkova [et al.] // The international journal of artificial organs. — 2005. — Vol. 28, N 4. — P. 354.

6. Effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on hepatic regeneration after 70 % hepatectomy in normal and cirrhotic rats / A. Eroglu, S. Demirci, H. Akbulut [et al.] // HPB. — 2002. — Vol. 4, N 2. — P. 67-73.

7. Mechanism of mobilization of mesenchymal stem cell under the effect of granulocyte colony-stimulating factor / V. V. Zhdanov, L. A. Stavrova, A. M. Dygai, E. D. Goldberg // Bulletin of experimental biology and medicine. — 2007. — Vol. 144, N 1. — P. 151-153.

8. Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении фиброза печени / Ч. С. Павлов, Ю. О. Шульпекова, В. Б. Золотаревский, В. Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2005. — Т. 15, № 2. — С. 13-20.

9. Возможность обратимости цирроза печени / Ч. С. Павлов, В. Б. Золотаревский, М. С. Томкевич [и др.] // Там же. — 2006. — № 1. — С. 20-29.

10. Гарбузенко Д. В. Механизмы регуляции регенерации печени / Д. В. Гарбузенко, К. Г. Попов // Там же. — 2001. — № 1. — С. 21-25.

УДК 616.36-007.17-092.9

В. М. Запорожан, О. Л. Холодкова, А. Л. Щербатюк,
Д. М. Пихтєєв

ВИКОРИСТАННЯ ФАКТОРА РОСТУ ГРАНУЛОЦИТІВ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ ДИСТРОФІЧНИХ ЗМІН ПЕЧІНКИ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

У статті запропоновано використання фактора росту гранулоцитів (Гр-КСФ) у корекції стеатозу та фіброзу печінки, що їх моделювали на мишах тривалим уведенням 50%-го олійного розчину CCl_4 . Доведено, що одноразове підшкірне введення Гр-КСФ (100 мкг/кг) на фоні дистрофічних змін справляє позитивний вплив на стан печінки, що підтверджено морфологічними, морфометричними, гістохімічними дослідженнями, і має перспективи бути застосованим у терапії даної патології.

Ключові слова: експеримент, дистрофічні зміни печінки, корекція.

UDC 616.36-007.17-092.9

V. M. Zaporozhan, O. L. Kholodkova, A. L. Shcherbatyuk, D. M. Pykhtyeyev

GRANULOCYTE GROWTH FACTOR USAGE IN CORRECTION OF HEPATIC DEGENERATIVE CHANGES IN EXPERIMENT

Granulocyte growth factor (Gr-CSF) usage in correction of hepatic steatosis and fibrosis has been proposed in this article. LPD was modeled by means of long administration of 50% oil CCl_4 solution. It has been proved that a single subcutaneous Gr-CSF administration (100 mcg/kg) against degenerative changes background makes the positive influence on the liver state, that was confirmed by morphological, morphometric, histochemical investigations, and it is promising to be used in therapy of this pathology.

Key words: experiment, hepatic degenerative changes, correction.

УДК 616-099:547.593]-036.11-092.9:577.112.3:577.113

В. М. Зовський, *д-р біол. наук, доц.*,

В. А. Бондаренко, *д-р біол. наук, проф.*,

С. А. Наконечна,

В. В. Мартиненко, *канд. біол. наук, доц.*

ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЗМУ БІОГЕННИХ АМІНІВ І ЦИКЛІЧНИХ НУКЛЕОТИДІВ ПІД ДІЄЮ ОКСІЕТИЛЬОВАНИХ АЛКІЛ- ТА ІЗОНОНІЛФЕНОЛІВ

Харківський національний медичний університет,

Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна

Нормальна життєдіяльність організму характеризується комплексом адаптаційних реакцій, які спрямовані на збереження гомеостатичних параметрів внутрішнього середовища. Слід наголосити, що на початку процесу адаптації, коли організм ще не здатний відреагувати адекватною специфічною формою пристосувальної реакції, вмикаються неспецифічні механізми, серед яких важлива роль належить біогенним моноамінам, їхнім попередникам, а також циклічним нуклеотидам [1–3]. Відомо, що існує тісний зв'язок обміну цАМФ і цГМФ із деякими нейромедіаторами, безпосередньо з біогенними амінами — норадреналіном, адреналіном, дофаміном, серотоніном, а також із внутрішньоклітинним метаболізмом, тканинним диханням і фосфо-

рилуванням [4; 5]. У зв'язку з цим, викликає інтерес дослідження активності нейромедіаторів і «вторинних месенджерів» за умов дії на організм оксіетильованих алкіл- та ізононілфенолів — ксенобіотиків нового покоління (АФ 9-12 і АФС 9-6 КМ) з метою обґрунтування особливостей механізму їхніх біологічних ефектів, виявлення змін енергетичного забезпечення пристосувальних реакцій. Оцінка показників системи біогенних амінів дозволяє глибше зрозуміти патогенез клінічних проявів інтоксикації [6–11].

Матеріали та методи дослідження

Відповідно до мети ми вивчали деякі особливості метаболізму біогенних амінів та їхніх попередників в умовах підгострого експерименту на ста-

тевозрілих білих щурах-самцях лінії Вістар, яким кожного дня вранці натще за допомогою металевого зонда внутрішньошлунково вводили розчини ксенобіотиків АФ 9-12 і АФС 9-6 КМ, водорозчинних в'язких рідин на основі тримеру пропілену зі ступенем оксіетильовання 12 і 6 відповідно, із розрахунку 1/100 і 1/1000 DL_{50} , а також досліджували систему вторинних нейромедіаторів. Тривалість перорального надходження зазначених сполук становила 45 діб. Кількість особин у групах дорівнювала 15. Контрольна група отримувала дистильовану воду у відповідному об'ємі. Досліджувалася вміст адреналіну, норадреналіну, дофаміну, ДОФА, триптофану, серотоніну в гомогенаті печінки й корі великих півкуль головного мозку. Для зв'яз-

зування біогенних моноамінів та їхніх попередників із гомогенатів використовували карбоксиметилцелюлозу фірми "Reanal" [12]. Окиснення катехоламінів і ДОФА проводили за методом G. Slabo [13]. Визначення рівнів біогенних моноамінів після колонкової хроматографії здійснювали спектрофлуориметрично (MPF-4 «Хітачі», Японія). Вміст циклічних нуклеотидів у плазмі крові й органах білих щурів визначали радіоімунологічним методом із використанням наборів реактивів фірми "Amersham" (Великобританія) [14–16]. Статистичний аналіз отриманих даних здійснювали методом Стьюдента за допомогою комп'ютерної програми Microsoft Excel.

Результати дослідження та їх обговорення

Дія речовин у досліджуваній дозі 1/100 DL₅₀ у печінці піддослідних тварин, порівняно з контрольною групою, спричинювала збільшення вмісту: норадреналіну в 4,2 разу під час дії АФ 9-12 й у 6,2 разу — АФС 9-6 КМ; триптофану в 1,8 разу під час дії АФ 9-12 й у 1,6 разу — АФС 9-6 КМ; серотоніну в 1,9 разу під час дії АФ 9-12 й у 1,8 разу — АФС 9-6 КМ (табл. 1). Навпаки, за цих умов спостерігалось зниження: ДОФА в 1,7 разу під час дії АФ 9-12 й у 1,4 разу — АФС 9-6 КМ, дофаміну вдвічі під час дії АФ 9-12 й у 1,2 разу — АФС 9-6 КМ. Причому вплив указаних речовин у досліджуваній дозі 1/100 DL₅₀ призводив до підви-

щення рівня норадреналіну, триптофану, серотоніну в більшій мірі, ніж у дозі 1/1000 DL₅₀: норадреналін — на 10 %, АФ 9-12 і на 40 % АФС 9-6 КМ; триптофан — на 13 % АФ 9-12 і на 24 % АФС 9-6 КМ; серотонін — на 10 % АФ 9-12 і на 11 % АФС 9-6 КМ. Дія досліджуваних речовин на рівень ДОФА й дофамін у досліджуваних дозах була різноспрямованою, але діапазон відхилень від показників контрольної групи в дозі 1/100 DL₅₀ був більш суттєвий, ніж у дозі 1/1000 DL₅₀: ДОФА — на 16 % АФ 9-12 і на 26 % АФС 9-6 КМ, дофамін — на 3,2 % АФ 9-12 і на 12 % АФС 9-6 КМ. Динаміка вмісту адреналіну в печінці практично не змінювалася в обох групах тварин (табл. 1).

У корі головного мозку експериментальних тварин відхилення від норми характеризувалися підвищенням вмісту дофаміну в 1,5 рази під час дії АФ 9-12 й у 1,4 разу — АФС 9-6 КМ; норадреналіну втричі під час дії обох речовин; серотоніну — в 1,9 разу під час дії АФ 9-12 й у 2,2 разу — АФС 9-6 КМ. Показники ДОФА, адреналіну вірогідно не відрізнялися від контролю. Вміст триптофану збільшувався в головному мозку тільки у тій групі тварин, яка була травлена неололом АФ 9-12: на 40 % у дозі 1/100 DL₅₀ і на 10 % у дозі 1/1000 DL₅₀. Різнострумованість у змінах спостерігалася за показниками норадреналіну під час дії неололу АФ 9-12: при підвищенні показника в дозі 1/100 DL₅₀ мало

місце зниження цього ж показника у дозі 1/1000 DL₅₀ на 20,5 %, а також серотоніну: у дозі 1/100 DL₅₀ обидві речовини мають більш високі результати, а у дозі 1/1000 DL₅₀ — нижчі на 25,5 %. Динаміка змін вивчених показників гомогенату головного мозку у дозі 1/100 DL₅₀ мала подібну з печінкою тенденцію: ефект АФ 9-12 більше відрізняється від контрольної групи, ніж АФС 9-6 КМ. У дозі 1/1000 DL₅₀ АФС 9-6 КМ давав більш відмітні від контролю показники, ніж АФ 9-12 (табл. 2).

Отримані нами результати свідчать про схожість дії ксенобіотиків на адренергічну, дофамінергічну й серотонінергічну системи. Ці дані збігаються із результатами попередніх досліджень щодо впливу оксєтильованих похідних фенолів на рецепторну ланку цитоплазматичних мембран [17].

Відомо, що рівень досліджуваних показників знаходиться у тісному зв'язку не тільки з біогенними моноамінами, але й із цАМФ, який бере участь у процесах синаптичної сигнальної передачі. Як відомо, секретований нейромедіатор взаємодіє з відповідним синаптичним рецептором, змінюючи активність зв'язаної з ним аденілатциклази та рівень цАМФ у постсинаптичній частині [13; 18; 19], при цьому активуються фосфорилювання й дефосфорилювання різноманітних білків. Баланс активності аденілатциклази, гуанілатциклази, цАМФ, цГМФ,

Таблиця 1

Вплив неололів АФ 9-12 і АФС 9-6 КМ на динаміку катехоламінів та їх попередників у підгострому досліді (печінка, 45-та доба, мкг/г)

Сполука	Доза від DL ₅₀	Показники, М±m					
		ДОФА	Дофамін	Норадреналін	Адреналін	Триптофан	Серотонін
АФ 9-12	1/100	6,9±1,3*	3,15±0,84*	1,26±0,43*	0,36±0,07	18,35±1,44*	10,26±0,73*
	1/1000	14,2±1,6	6,55±0,48	0,33±0,07	0,36±0,04	11,15±1,83	4,88±0,45
АФС 9-6 КМ	1/100	8,8±0,4*	5,47±0,62*	1,88±0,14*	0,36±0,06	15,63±1,15*	9,60±0,48*
	1/1000	15,4±1,8	7,10±0,67	0,42±0,19	0,33±0,05	12,24±1,56	4,82±0,43
Контроль	вода	12,2±2,4	6,35±0,62	0,30±0,17	0,39±0,07	9,87±0,93	5,39±0,64

Примітка. У табл. 1–4: * — розбіжності з контролем статистично вірогідні, P<0,05.

Вплив неонолів АФ 9-12 і АФС 9-6 КМ на динаміку катехоламінів та їх попередників у підгострому досліді (кора головного мозку, 45-та доба, мкг/г)

Сполука	Доза від DL ₅₀	Показники, М±m					
		ДОФА	Дофамін	Норадреналін	Адреналін	Триптофан	Серотонін
АФ 9-12	1/100	3,64±0,27	2,87±0,24*	2,67±0,20*	0,12±0,04	7,92±0,96*	4,67±0,53*
	1/1000	3,44±0,23	2,14±0,36	0,70±0,18	0,12±0,01	6,20±0,54	2,16±0,38
АФС 9-6 КМ	1/100	2,48±0,65*	2,63±0,28*	2,71±0,07*	0,08±0,01*	5,14±0,73	5,23±0,44*
	1/1000	3,15±0,54	2,16±0,45	1,10±0,26	0,13±0,01	5,10±0,27	2,16±0,38
Контроль	вода	3,25±0,62	1,91±0,25	0,88±0,30	0,12±0,02	5,74±0,43	2,39±0,71

фосфодіестерази, іонов Ca²⁺ є механізмом внутрішньоклітинного метаболізму [20]. Найрозповсюдженішими шляхами нейромедіаторного контролю внутрішньоклітинних процесів слід вважати спряження роботи відповідних рецепторів із механізмами каналцевої проникності й регуляції аденілатциклази [21]. Під час дії неонолів активність аденілатциклази в печінці дещо зростала (на 14 %) у групах тварин, що знаходилися під дією неонолу АФ 9-12 й мала тенденцію до зниження (на 9,5 %) у групах, що знаходилися під впливом неонолу АФС 9-6 КМ. Вміст цАМФ практично не змінювався під дією АФ 9-12 й дещо знижувався (на 8,9 %) під дією АФС 9-6 КМ, а вміст цГМФ мав тенденцію до підвищення (на 11,5 %) під дією АФ 9-12 і зростав (на 27 %) під дією АФС 9-6 КМ (P<0,05). Також, як і у системі аденілатциклаза–цАМФ, вміст цГМФ корелював із рівнем активності гуанілатциклази в піддослідних групах тварин, за виключенням тих, на які діяв АФ 9-12, де вміст аденілатциклази був дещо підвищений при зменшеній кількості цАМФ.

Катехоламіни, як і білкові гормони, виявляють свій ефект через зміну вмісту цАМФ у клітинах-мішенях. При зниженні синтезу цАМФ роль внутрішньоклітинного сигналу може виконувати еквівалентне збільшення утворення цГМФ [22]. У зв'язку з цим, у наших дослідженнях підтверджуються дані про рівні вмісту цАМФ і цГМФ у корі головного мозку

піддослідних тварин. Більш вагому дію спричинив неонол АФС 9-6 КМ на активність гуанілатциклази, її вміст мав тенденцію до підвищення на 10,6 % у групах тварин, що підлягали травленню АФ 9-12, а у тварин, що підлягали травленню АФС 9-6 КМ, — на 29,3 % (P<0,05). Це підтверджує більш шкідливий вплив на організм гомойотермних тварин неонолу АФС 9-6 КМ (табл. 3).

Таким чином, неонолі знижували вміст цАМФ в органах білих щурів. За даними дії АФ 9-12, у печінці спостерігається зниження цАМФ у 2,2 разу, у нирках — в 1,8 разу й селезінці — в 1,2 разу пмоль/мг білка/хв (P<0,05). Неонол АФ 9-12 віро-

гідно підвищував вміст цАМФ у плазмі крові в 1,4 разу (табл. 4). Зниження рівня цАМФ в органах експериментальних тварин супроводжувалося підвищенням вмісту цієї речовини в плазмі.

Характер змін вивчених у роботі показників свідчить про те, що дія оксіетильованих алкіл- та ізононілфенолів на систему циклічних нуклеотидів має неспецифічний, модулюючий характер і може реалізуватися за допомогою конформаційних видозмін мембранних рецепторних і ферментних комплексів, які викликані детергентами, стимуляцією процесів перекисного окиснення ліпідів мембран, модифікацією фосфоліпідного

Таблиця 3

Вміст цАМФ, цГМФ, рівні базальної активності аденілат- і гуанілатциклази кори головного мозку білих щурів під впливом ксенобіотиків у підгострому досліді, М±m

Сполука	АЦ, пмоль цАМФ/мг білка/хв	цАМФ, пмоль/мг тканини	ГЦ, пмоль цГМФ/мг білка/хв	цГМФ, пмоль/мг тканини
Неонол АФ 9-12	115,3±11,4	453,7±49,3	0,83±0,10	54,5±5,9
Неонол АФС 9-6 КМ	96,3±8,4	429,5±21,5	0,97±0,10*	62,1±6,9
Контроль	101,1±10,0	471,4±20,4	0,75±0,06	48,9±2,3

Таблиця 4

Вміст цАМФ в органах і тканинах білих щурів під впливом ксенобіотиків у підгострому досліді, доза 1/100 DL₅₀; пмоль/г білка, М±m

Сполука	Плазма	Печінка	Нирки	Селезінка
Неонол АФ 9-12	164,51±±21,10*	78,25±±5,75*	117,83±±20,14*	153,74±±18,89*
Неонол АФС 9-6 КМ	0,38±±0,01*	67,52±±1,55*	0,82±±0,08*	68,03±±2,21*
Контроль	115,13±±12,46	170,12±±12,06	210,35±±17,04	188,24±±14,85

оточення мембранних білків, іонним дисбалансом клітини. Зміни в системі біогенних моноамінів і циклічних нуклеотидів під дією неонолів марок АФ 9-12 і АФС 9-6 КМ можуть бути причиною та відображенням дисметаболических явищ при інтоксикації ксенобіотиками [23–27].

Результати дослідів дозволяють зробити висновок про структурно-метаболическе порушення медіаторної регуляції клітинних систем під впливом досліджуваних неонолів. Більш суттєву дію на динаміку катехоламінів і їхніх попередників у внутрішньоклітинному обміні в печінці та корі головного мозку виявляє неонол АФ 9-12, а більш суттєвий вплив на вміст циклічних нуклеотидів (цАМФ і цГМФ) виявляє неонол АФС 9-6 КМ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Федоров Н. А. Циклические нуклеотиды и их аналоги в медицине / Н. А. Федоров, М. Г. Радуловацкий, Г. Е. Чехович. — М.: Медицина, 1990. — 176 с.
2. Зінкович І. І. Фактори прогнозування стійкості організму до стресу / І. І. Зінкович // Фізіологічний журнал. — 1998. — Т. 44, № 3. — С. 293.
3. Меерсон Ф. З. Адаптация, стресс и профилактика / Ф. З. Меерсон. — М.: Наука, 1981. — 278 с.
4. Северин Е. С. Биохимия / Е. С. Северин. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. — 784 с.
5. Березов Т. Т. Биологическая химия / Т. Т. Березов, В. Ф. Коровкин. — М.: Медицина, 2007. — 704 с.
6. Диденко С. Н. Циклические нуклеотиды в коре больших полушарий головного мозга у иммунизированных животных, перенесших эмоциональный стресс / С. Н. Диденко, В. С. Якушев // Экспериментальная физиология и биохимия. — 2006. — № 3. — С. 7-10.
7. Годован В. В. Тканинне дихання та окисне фосфорилювання у мітохондріях серця при експериментальній кардіодистрофії та її медикаментозній корекції / В. В. Годован, В. Й. Кресюн, І. Й. Сейфуліна // Одеський медичний журнал. — 2006. — № 3. — С. 13-17.
8. Годован В. В. Аденілові нуклеотиди серцевого м'яза щурів при міокардіодистрофії і застосування нової біологічно активної речовини — гемакорду / В. В. Годован, В. Й. Кресюн // Досягнення біології та медицини. — 2006. — № 2 (8). — С. 61-66.
9. Остроносорова Н. С. Изменение содержания биологической активности аминнов в плазме и клетках крови при бронхиальной астме / Н. С. Остроносорова, А. И. Воложин // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 2005. — № 4. — С. 11-13.
10. Чирва Г. И. Влияние катехоламинов на стойкость следовых эффектов холодовой адаптации / Г. И. Чирва // Вісник проблем біології і медицини. — 2002. — Вип. 4. — С. 21-26.
11. Шимків О. Д. Вікові особливості гуморальної церебральної реакції циклічних нуклеотидів на каротинну ішемію / О. Д. Шимків, С. С. Ткачук // Експериментальна і клінічна медицина. — 2003. — № 2. — С. 79-81.
12. Endo Y. A rapid and simple determination of histamine and polyamines / Y. Endo, Y. Ogura // Japan J. Pharmacol. — 1975. — Vol. 25. — P. 610-612.
13. Slabo G. Modified screening method for rapid simultaneous determination of dopamine, noradrenaline and serotonin in the same brain region / G. Slabo, G. L. Kovacs, G. A. Telegly // Acta Physiol. Hung. — 1983. — Vol. 61, N 1-2. — P. 51-57.
14. Зайцева О. В. Влияние олигоэфиров и краун-эфиров на метаболизм биогенных аминнов / О. В. Зайцева // Эпидемиология, экология и гигиена. Сб. материалов итог. регион. науч.-практ. конф. — 1999. — Вып. 2. — С. 168-171.
15. Безуглая И. П. Особенности метаболизма биогенных аминнов и циклических нуклеотидов у экспериментальных животных под влиянием макроциклических эфиров / И. П. Безуглая, В. И. Жуков // Экспериментальная і клінічна медицина. — 1998. — № 1. — С. 143-145.
16. Цыганенко А. Я. Системы биогенных моноаминов и циклических нуклеотидов у животных с индуцированной синтетическими детергентами иммуносупрессией / А. Я. Цыганенко // Экспериментальная і клінічна медицина. — 2001. — № 1. — С. 18-20.
17. Прогнозирование безвредных уровней содержания детергентов на основе оксиэтилированных алкилфенолов, алкилфосфатов и натриевой соли карбоксиметилированного этоксила в воде водных объектов / А. Я. Цыганенко, Л. Г. Шаповал, С. А. Наконечная [и др.]. — Белгород: Белвитамины, 2001. — 174 с.
18. Бабийчук Г. А. Нейрохимические процессы в центральной нервной системе / Г. А. Бабийчук, М. И. Шифман. — К.: Наук. думка, 1989. — 136 с.
19. Филимонов В. И. Физиология человека / В. И. Филимонов. — К.: Медицина, 2008. — 816 с.
20. Кульберг А. Я. Рецепторы клеточных мембран / А. Я. Кульберг; под ред. А. А. Болдырева. — М.: Высш. шк., 1987. — Кн. 4. — 103 с.
21. Сергеев П. В. Рецепторы физиологически активных веществ / П. В. Сергеев, Н. А. Шимановский. — М.: Медицина, 1987. — 400 с.
22. Berman H. M. The cAMP binding domain An ancient signaling module / H. M. Berman, L. F. Eyck [et al.] // PNAS. — 2005. — Vol. 102. — P. 45-50.
23. Quantum Mechanical Study of the Syn and Anti Conformations of Solvated Cyclic GMP / E. A. Salter, A. Wierzbicki [et al.] // Structural Chemistry. — 2003. — Vol. 14. — P. 527-533.
24. Szewczyk A. Mitochondria as a Pharmacological Target / A. Szewczyk, L. Wojtczak // Pharmacolog. Rev. — 2002. — N 54. — P. 101-127.
25. Neelakandan P. P. Synthesis of a novel cyclic donor-acceptor conjugate for selective recognition of ATP / P. P. Neelakandan, M. Hariharan, P. Ramaiah // Org. hett. — 2005. — N 7 (26). — P. 5765-5773.
26. Galoyan A. Neurochemistry of Braun Neuroendocrine Immune System; Signal Molecules / A. Galoyan // Neurochem. — 2001. — Vol. 18, N 2. — P. 83-95.
27. Reward deficiency syndrome: a biogenetic model for the diagnosis and treatment of impulsive addictive and compulsive behaviours / K. Blum, E. R. Braverman, J. M. Holder [et al.] // J. Psychoactive Drugs. — 2000. — Vol. 32. — P. 1-112.

ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЗМУ БІОГЕННИХ АМІНІВ І ЦИКЛІЧНИХ НУКЛЕОТИДІВ ПІД ДІЄЮ ОКСИ-ЕТИЛЬОВАНИХ АЛКІЛ- ТА ІЗОНОНІЛФЕНОЛІВ

У роботі вивчено деякі особливості метаболізму біогенних амінів та їхніх попередників в умовах підгострого досліді на білих щурах в 1/100 DL₅₀ у випадку впливу неонолів — ксенобіотиків нового покоління, а також систему вторинних нейромедіаторів. Встановлено структурно-метаболічне порушення медіаторної регуляції клітинних структур під дією досліджуваних речовин. Більш сильно діє на внутрішньоклітинний обмін неонол АФ 9-12. Результати дослідів дії ксенобіотиків на мембрани й мембранні процеси дозволяють зробити висновок про мембранотоксичну дію оксигітильованих похідних фенолу.

Ключові слова: біогенні аміни, нейромедіатори, циклічні нуклеотиди, ксенобіотики, щури лінії Вістар.

PARTICULAR FEATURES OF METABOLISM OF BIOGENETICAL AMINES AND CYCLIC NUCLEOTIDES UNDER INFLUENCE OF OXYETHYLIROLIZED ALKIL AND ISONONILPHENOLS

There were studied some peculiarities of metabolism of biogenetical amines and their predecessors under conditions of subacute experiment on white rats in 1/100 DL₅₀ in case of influence of neonols and also the system of secondary neuro-mediators. There was established structural metabolic injury of mediator regulation of cellular units under influence of researched neonols. AF 9-12 has stronger influence on intracellular metabolism. The results of research of PAV influence on membranes and membrane processes allowed to draw a conclusion about membrantoxic influence of oxyethylized phenols derivatives.

Key words: biogenetical amines, neuromediators, cyclic nucleotides, xenobiotics, Vistar line rats.

УДК 577.152.3:122.5

Л. М. Карпов¹, д-р біол. наук, проф.,В. Ю. Анісімов²ВЗАЄМОДІЯ ВІТАМІНІВ В₁ І В₂ У БІОСИНТЕЗІ ЇХ КОФЕРМЕНТНИХ ФОРМ У ЩУРІВ¹Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова,²Одеський державний медичний університет

Вступ

Нині у літературі описано багато видів взаємодії вітамінів у організмі людини і тварин [1]. Ще більше постулюється механізмів, що лежать в основі цієї взаємодії [2; 3], хоча конкретних їх досліджень і відповідних доказів можна навести значно менше. У попередніх наших дослідженнях ми вже розглядали різні аспекти цієї проблеми, у тому числі на рівні макроергічних фосфатів і Na⁺, K⁺-АТФази [4; 5]. При цьому було показано також, що пригнічення біосинтезу білка в організмі щурів з допомогою антибіотиків (актиноміцину, хлорамфеніколу) значно зменшувало позитивні ефекти такої взаємодії [6; 7], але самі вітаміни, а тим паче їхні комплекси, введені до антибіотиків, помітно блокували дію останніх на рівень макроергічних фосфатів у органах тварин і активність Na⁺, K⁺-

АТФази. Ці дані показали багатогранність механізмів реалізації активності вітамінів, їхніх взаємозв'язків.

Як уже вказувалося вище, прямих даних, що характеризували б особливості та механізми таких взаємозв'язків, є дуже мало. Це і стало головною причиною даного дослідження. **Метою** його є вивчення дії різних доз вітамінів В₁ і В₂ на їх нагромадження та біосинтез коферментних форм кожного з них у печінці щурів, де і відбуваються основні процеси метаболізму вітамінів, тобто фактично мова йде про роль співвідношень доз цих вітамінів у їх перетвореннях в активні форми (коферменти).

Матеріали та методи дослідження

Дослідження виконані на білих щурах лінії Wistar (статевозрілих, масою 160–180 г). Експерименти склалися з двох

частин. У першій частині тваринам внутрішньом'язово вводили рибофлавін (вітамін В₂) дозою 2 мг/кг маси — окремо або одночасно з різними дозами тіаміну (В₁): 6, 12, 24, 48 мг/кг. Через 3 год у їхній печінці вимірювали вміст загальних флавінів (ЗФ) і флавінаденіндинуклеотиду (ФАД), а за різницею між ними вираховували фракцію (вільний рибофлавін (РФ) + флавінмононуклеотид (ФМН)). При цьому була використана методика, описана в [8].

У другій частині роботи аналогічно вводили щурам вітамін В₁ постійною дозою 12 мг/кг самостійно або у поєднанні зі зростаючими дозами В₂: 2, 4, 8, 16 мг/кг. У печінці тварин вимірювали різні фракції вітаміну В₁: загальний тіамін, вільний тіамін, а за різницею вираховували вміст фосфорних ефірів тіаміну (ФЕТ). Нами була використана методика Г. Д. Єлисеєвої, описана в [9].

Вміст ЗФ, ФАД і фракції (вільний РФ + ФМН) у печінці щурів у перерахунку на РФ через 3 год після внутрішньом'язового введення їм вітаміну В₂ (по 2 мг/кг) у поєднанні зі зростаючими дозами вітаміну В₁, n=9

Варіант досліджу	Фракції вітаміну В ₂ , мкг/г			Частка ФАД, %	Співвідношення ФАД/(РФ + ФМН)
	ЗФ	ФАД	РФ + ФМН		
1. Контроль	42,7±3,1	23,5±0,7	19,2±0,5	55,0	1,22
2. В ₂ (2 мг/кг)	54,1±3,5*	35,2±2,1*	18,9±1,1	65,1	1,86
3. В ₁ (6 мг/кг)	42,5±2,8	27,3±2,6	15,2±1,5	64,2	1,79
3'. + В ₂ (2 мг/кг)	50,1±2,7	32,0±1,7*	18,1±1,3	63,9	1,75
4. В ₁ (12 мг/кг)	48,1±3,7	32,3±2,2*	15,9±1,1*	67,2	2,03
4'. + В ₂ (2 мг/кг)	73,9±3,4*	54,7±3,9*	19,3±2,0	74,0	2,85
5. В ₁ (24 мг/кг)	42,4±2,3	27,4±2,3	15,0±0,8*	64,6	1,82
5'. + В ₂ (2 мг/кг)	47,3±3,7	29,1±2,2	18,3±0,8	61,5	1,59
6. В ₁ (48 мг/кг)	34,1±1,8	21,0±1,2	13,1±0,3*	61,6	1,61
6'. + В ₂ (2 мг/кг)	44,1±3,3	25,3±1,7	18,8±0,8	57,4	1,34

Примітка. У табл. 1, 2: * — різниця з контролем вірогідна (P<0,05).

Вихідні дози вітамінів В₁ (6 мг/кг) і В₂ (2 мг/кг) є загальноприйнятими «терапевтичними» для експериментів на цих тваринах [10].

Результати досліджень опрацьовували статистично [11].

Результати дослідження та їх обговорення

Результати першої частини досліджень наведені в табл. 1. Із неї видно, що у групі контрольних тварин рівень ФАД у вмісті ЗФ становить трохи більше половини — 55 %. Ін'єкції цим тваринам вітаміну В₂ дозою 2 мг/кг спричинювали суттєве підвищення вмісту ЗФ (на 25–30 %), яке реалізувалося повністю за рахунок зростання фракції ФАД (на 53,8 %). Це свідчить про правильність вибору дози вітаміну В₂. Якби доза його була вищою, то слід було б чекати, що її дія значною мірою збільшувала фракцію (вільний РФ + ФМН). Цікаво, що введення В₁ теж помітно, хоч і невірогідно, підвищувало вміст ФАД, що, очевидно, пов'язано з деякою мобілізацією ресурсу некоферментних форм вітаміну В₂.

Поєднання вітаміну В₂ постійною дозою 2 мг/кг із зростаючими до 12 мг/кг дозами В₁ (варіанти 2, 3', 4', 5', 6') призводило до поступового зростання фракцій ЗФ і особливо ФАД, що свідчить про покращання використання наявної кількості вітаміну В₂ для біосинтезу його головної коферментної форми — ФАД. Зрозуміло, що в основному це може реалізуватися за рахунок активізації відповідної ферментної системи, хоча можливість й інгібування ферментів розщеплення ФАД. На таку можливість вказують результати дослідів Н. Ф. Леуса, хоча і щодо рівня нікотинамідних коферментів під впливом тіаміну [12]. При дозі В₁ 12 мг/кг за сумісного введення з В₂ досягається максимальний ефект: рівень ФАД зростає більше ніж удвічі (на 134 %), за рахунок чо-

го збільшувалась і фракція ЗФ (на 73 %) при незмінному вмісті фракції (вільний РФ + ФМН). Подальше збільшення дози В₁ призводило до зменшення ефекту. Про це ж свідчать і такі показники, як співвідношення ФАД/(вільний РФ + ФМН), який досягає у варіанті 4' значення 2,85, і частка ФАД від ЗФ, що становить при цьому 74 %, тобто найбільших величин з усіх інших варіантів.

У першій частині експерименту досліджувалася також дія індивідуальних ін'єкцій самого лише вітаміну В₁ у зростаючих дозах на показники вмісту різних фракцій вітаміну В₂ в печінці щурів (див. табл. 1) — варіанти 3, 4, 5, 6. Встановлено, що вітамін В₁ у дозах 6, 12 і 24 мг/кг був здатен більш помірно, ніж у комбінації з В₂, підвищувати рівень ФАД, а при дозі 12 мг/кг — і ЗФ, шляхом перерозподілу за рахунок фракції (РФ + ФМН), а можливо й інших органів і тканин. А доза 48 мг/кг уже демонструє типовий антагонізм між вітамінами: зменшення вмісту всіх фракцій вітаміну В₂, очевидно, шляхом прискореного розпаду коферментних форм і їх витіснення з організму у вигляді РФ.

Завершуючи розгляд першої частини експерименту, зазна-

чимо, що масове співвідношення при оптимальних концентраціях В₁ і В₂ дорівнює 12:2 = 6:1. Те ж саме у перерахунку на мольярні концентрації становить приблизно 5:1, тобто характер впливу вітаміну В₁ на вміст і обмін вітаміну В₂ залежить від співвідношення між їхніми дозами, введеними в організм, і може змінюватися від синергізму до антагонізму при їх перетворенні в коферментні форми. Це твердження слід перевірити шляхом вивчення впливу вітаміну В₂ на біосинтез фосфорних ефірів тіаміну.

Саме таке дослідження ми і виконали у другому розділі нашого експерименту (табл. 2). При цьому нами була вибрана одна доза вітаміну В₁ — 12 мг/кг, а доза В₂ зростала: 0, 1, 2, 4, 8, 16 мг/кг. До того ж зазначимо, що, крім цих варіантів, був і такий, коли вітамін В₂ вводили окремо, без В₁. А дози В₁ і В₂ були вибрані, зважаючи на результати, наведені вище.

Таким чином, із табл. 2 видно, що окреме введення вітаміну В₂ негативно впливає як на загальний вміст вітаміну В₁, так і його коферментних форм, знижуючи їх на 18–19 %. Зазначимо, що, за даними літератури [9], 85–90 % ФЕТ представлені тіаміндіфосфатом. Вве-

Таблиця 2

Вміст загального та вільного тіаміну, а також його ФЕТ у печінці щурів через 3 год після внутрішньом'язового введення їм вітаміну В₁ (по 12 мг/кг) у поєднанні зі зростаючими дозами вітаміну В₂, n=9

Варіант досліду	Фракції вітаміну В ₁ , мкг%			Частка ФЕТ, %	Співвідношення ФЕТ/вільний тіамін
	Загальний тіамін	ФЕТ	Вільний тіамін		
1. Контроль	522±32	491±28	31,6±3,1	94,0	15,5
2. В ₂ (2 мг/кг)	422±29*	399±24*	25,4±1,4	94,6	15,4
3. В ₁ (12 мг/кг)	796±37*	744±38*	52,2±2,7*	93,4	14,3
4. + В ₂ (1 мг/кг)	847±31*	801±29*	43,3±2,1*	94,4	18,4
5. + В ₂ (2 мг/кг)	904±35*	860±44*	44,7±3,9*	95,1	19,2
6. + В ₂ (4 мг/кг)	604±21	555±19	49,0±1,8*	91,8	11,3
7. + В ₂ (8 мг/кг)	526±18	479±27	46,7±1,1*	91,0	10,3
8. + В ₂ (16 мг/кг)	541±18	490±17	51,3±1,3	90,5	9,6

дення щурам 12 мг/кг вітаміну В₁ суттєво підвищує усі його форми: загальний В₁ — на 19,2 %, ФЕТ — на 18,7 %, а вільний — навіть на 67,7 %. Останнє не можна вважати позитивним фактом, як і деяке погіршення інших показників.

Уведення разом із В₁ ще і різних доз В₂ значно підвищує здатність першого з них перетворюватись у коферментну форму. Особливо цей ефект виражений у разі використання дози В₂ у 2 мг/кг (варіант 5), коли зростання ФЕТ досягає 75,4 %, проти 18,7 % при введенні лише В₁. Подальше збільшення дози В₂ до 8, а тим паче до 16 мг/кг практично повертає показники ФЕТ і загального В₁ до вихідного рівня, хоча і з помітно гіршими значеннями таких показників, як частка ФЕТ — 90,5 % проти 94,0 %, і особливо співвідношення ФЕТ/(вільний тіамін) — до 9,6 проти 15,5. Таким чином, для пари вітамінів В₁-В₂ існує оптимальне співвідношення при введенні в організм по відношенню до обміну В₁. Легко помітити, що це те ж саме співвідношення: вагове 6:1 і молярне 5:1.

Отримані дані підтверджують думку багатьох дослідників, що співвідношення вітамінів при їх надходженні в ор-

ганізм, особливо у вигляді комплексних полівітамінних препаратів, може мати вирішальне значення для ефективності реалізації ними їх специфічних функцій [2; 3; 10]. Проте розв'язання цієї проблеми дуже складне, коли мова йде вже не про комплекси з двох-трьох компонентів, а з більшою їх кількістю. Очевидно, що для цього ще необхідно розробити адекватні методологічні підходи.

Висновки

1. Введення вітамінів В₁ і В₂ поодиноці неефективне для їх перетворення в коферментні форми і навіть може порушувати цей процес один для одного.

2. Для даної пари вітамінів В₁ і В₂ оптимальним ваговим співвідношенням є 6:1, а молярним 5:1, якщо використовуються дози, близькі до терапевтичних.

3. Значне перевищення вказаних співвідношень на користь одного з вітамінів може суттєво пригнічувати механізми біосинтезу коферментної форми другого.

ЛІТЕРАТУРА

1. Терруан Т. Взаимодействие витаминов / Т. Терруан. — М. : Мир, 1969. — 245 с.
2. Островский Ю. М. Общие подходы к изучению межвитаминных взаимоотношений / Ю. М. Островский // Межвитаминные взаимоотношения : 3-й Гродненский симпозиум,

1975 г. : тезисы докл. — Гродно, 1975. — С. 121-122.

3. Розанов А. Я. Биохимическое обоснование применения поливитаминных и коферментных препаратов / А. Я. Розанов // 6-я научн. сессия ВНИИВ, октябрь 1967 г. : тезисы докл. — М., 1967. — С. 152.

4. Карпов Л. М. Порівняльна динаміка вмісту макроергічних фосфатів і загальної АТФазної активності в органах щурів після різних способів введення їм вітамінних комплексів / Л. М. Карпов, В. Ю. Анісімов, Н. В. Полтавцева // Вісник Харківського національного університету ім. В. Н. Каразіна. Серія : біологія. — 2008. — Т. 814, № 7. — С. 13-17.

5. Карпов Л. М. Вплив комплексу вітамінів групи В на активність Na⁺, K⁺-АТФази у тканинах щурів / Л. Карпов, В. Анісімов // Досягнення біології та медицини. — 2009. — № 1. — С. 8-10.

6. Анісімов В. Ю. Вміст загальних макроергічних фосфатів у тканинах щурів після введення вітамінної суміші та антибіотиків / В. Ю. Анісімов // Вісник Одеського національного університету ім. І. І. Мечникова. Серія : біологія. — 2004. — Т. 9, № 5. — С. 7-10.

7. Карпов Л. М. Вплив комплексу вітамінів групи В на активність Na, K-АТФази в умовах інгібування біосинтезу білка в тканинах та органах щурів / Л. М. Карпов, В. Ю. Анісімов, О. В. Безп'ятих // Аграрний вісник Причорномор'я. Сільськогосподарські та біологічні науки. — 2005. — № 31. — С. 188-189.

8. Юденфренд С. Флуоресцентний анализ в биологии и медицине / С. Юденфренд. — М. : Мир, 1965. — 484 с.

9. Островский Ю. М. Экспериментальная витаминология / под ред. Ю. М. Островского. — Минск : Наука и техника, 1979. — 551 с.

10. 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.

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

12. Леус Н. Ф. Обмен коферментных форм витаминов РР, В₁ и В₆ при моделировании патологических состояний и воздействия бальнеотерапевтических факторов : автореф. дис. на получение науч. степени доктора мед. наук : спец. 03.00.04 «Биохимия» / Н. Ф. Леус. — К., 1986. — 36 с.

Білим щурам лінії Вістар внутрішньочеревно вводили окремо або в різних співвідношеннях вітаміни В₁ і В₂ та вимірювали вплив кожного з них на інтенсивність біосинтезу коферментної форми іншого. Встановлено, що для даної пари вітамінів (В₁ і В₂) існує за цим показником оптимальне співвідношення: за вагою 6:1, за молярністю — 5:1. При цьому були використані дози вітамінів, близькі до фізіологічних (або терапевтичних).

Ключові слова: вітаміни В₁ і В₂, коферментні форми.

The Wistar line white rats were introduced individually or in different ratios vitamins В₁ and В₂ and measured the influence each of them on intensity of biosynthesis of coenzyme form of the other. It is established that there is an optimum ratio according to this index for this pair of vitamins В₁ and В₂; after the weight 6:1, after the molariness — 5:1. The doses of vitamins close to physiological (or therapeutic) were used.

Key words: vitamins В₁ and В₂, coenzyme forms.

УДК 616.345-002:616-078.7

М. Р. Лозинська, канд. біол. наук, доц.,

Ю. С. Лозинський*, канд. мед. наук, доц.

ПОРІВНЯННЯ ПОЗАКИШКОВОГО ФЕНОТИПУ У ХВОРИХ ЗІ СПОРАДИЧНОЮ І СПАДКОВОЮ ФОРМАМИ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ТОВСТОЇ КИШКИ

Державна установа «Інститут спадкової патології АМН України», Львів,

*Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Вступ

Цікавість до вивчення генетичної природи виникнення запальних захворювань товстої кишки (ЗЗТК) почала інтенсивно зростати з моменту описання сімейних випадків неспецифічного виразкового коліту (НВК) і хвороби Крона (ХК) J. Kirsner у 1963 р. Згодом було виявлено, що серед пацієнтів із ЗЗТК від 6 до 32 % мали родичів I та II ступенів спорідненості з такою ж патологією [1]. Генетичну природу ЗЗТК підтверджено також шляхом встановлення:

а) високої сімейної частоти хвороби та вірогідно частішої захворюваності серед монозиготних близнят [2];

б) локусів зчеплення з НВК на 12-й хромосомі, а з сімейним варіантом ХК — на 16-й хромосомі з допомогою молекулярно-генетичного методу [3; 4];

в) генетично зумовленої підвищеної проникності стінки товстої кишки, що призводить до зниження функції кишкового бар'єру для бактерій і токсинів [5].

Доведено генетичну гетерогенність НВК і ХК та виділено за цією ознакою спадкову та спорадичну форми захворювань [6; 7]. Особливістю спадкових захво-

рювань товстої кишки є більш рання маніфестація, агресивніший перебіг і вищий рівень ускладнень, у тому числі онкологічних, порівняно зі спорадичними [8]. Крім того, є висока вірогідність виникнення аналогічного захворювання у близькородичних родичів пробандів, тому важливо відпрацювати діагностичні критерії, завдяки яким було б можливо встановити спадковий характер захворювання. Сьогодні в Україні існує лише незначна кількість робіт із вивчення генетичних аспектів ЗЗТК.

Запальні захворювання товстої кишки зараховують до системних, так як вони мають широкий спектр позакишкових симптомів. Ці ознаки хвороби можуть виникати при загостренні НВК чи ХК, передувати їх виникненню чи розвиватися в період ремісії захворювання. Необхідно відмітити, що такі позакишкові ознаки, як ураження очей, шкіри, суглобів, зазвичай свідчать про тяжкість основного захворювання та переважно зникають після тотальної колопроктектомії чи при настанні ремісії процесу [9].

Метою роботи є порівняння спектра позакишкових проявів спорадичної та спадкової форм

ЗЗТК для оцінки значення генетичних механізмів у їх виникненні.

Матеріали та методи дослідження

Проведено клінічне та генетичне обстеження, здійснено вивчення медичної документації й опитування про стан здоров'я 61 хворого на НВК (з них чоловіків було 32, жінок — 29) віком від 19 до 70 років і 35 хворих на ХК (з них чоловіків було 19, жінок — 14) віком від 20 до 72 років. За ступенем тяжкості у 30 хворих була легка форма НВК, у 23 — середньотяжка, у 8 — тяжка. На основі підрахунку індексу активності ХК легку форму захворювання виявлено у 14 хворих (< 220 балів), середньотяжку — у 16 пацієнтів (< 220 – < 450 балів) і тяжку форму — у 5 осіб (< 450 балів).

У всіх пацієнтів ЗЗТК було діагностовано з допомогою таких методів дослідження: загальноклінічного, лабораторного, радіологічного (іригоскопії), ендоскопічного (сигмоїдоскопії, колоноскопії). Для встановлення форми захворювання (спорадичної чи спадкової) було проведено генеалогічний аналіз сімей. Зібрано інформацію про родичів пробандів у 4 поколіннях.

Результати дослідження та їх обговорення

Проведено аналіз родоводів 80 сімей пробандів із ЗЗТК. Встановлено, що з 53 хворих на НВК у 5 (9,4 %) у сім'ях виявлено спадкову форму захворювання, а із 27 на ХК — у 4 (14,8 %); 5 сімей із НВК налічували разом із пробандами 13 уражених

осіб, а 4 сім'ї з ХК — 12 (табл. 1). У 2 родичів пробандів із НВК та 1 з ХК діагноз було встановлено на базі інших медичних закладів, тому про позакишкові симптоми хвороби дізналися зі слів пробандів.

Таким чином, найчастіше траплялися сім'ї з НВК із двома ураженими родичами пробанда, а з ХК — із трьома. Це,

можливо, пов'язано з відсутністю об'єктивної інформації про наявність ЗЗТК у інших членів сім'ї у зв'язку з недостатньо чіткою діагностикою цих захворювань в Україні у минулому.

Проведено порівняння спектра позакишкових симптомів захворювання при спорадичній та спадковій формах НВК і ХК. Згідно з літературними джерелами, можливі відмінності у спектрі патології різних органів при порівнянні НВК і ХК, спорадичній та спадковій формах цих захворювань [10]. Результати порівняльного дослідження спектра позакишкових ознак у хворих на НВК і ХК (спорадичну та спадкову форми) наведено в табл. 2.

Результати, подані в табл. 2, вказують на те, що патологія

Таблиця 1

Кількість уражених осіб із сімей зі спадковою формою запальних захворювань товстої кишки

Уражені члени сімей	Неспецифічний виразковий коліт	Хвороба Крона	Разом
2	6 (3 сім'ї)	2 (1 сім'я)	8 (4 сім'ї)
3	3 (1 сім'я)	6 (2 сім'ї)	9 (3 сім'ї)
4	4 (1 сім'я)	4 (1 сім'я)	8 (2 сім'ї)
Разом	13 (5 сімей)	12 (4 сім'ї)	25 (9 сімей)

Таблиця 2

Порівняння спектра позакишкової патології у хворих на неспецифічний виразковий коліт і хворобу Крона, кількість хворих (%)

Спектр патології	Спорадична форма захворювання		P	Спадкова форма захворювання		P
	НВК, n ₁ =48	Хвороба Крона, n ₂ =23		НВК, n ₁ =13	Хвороба Крона, n ₂ =12	
Опорно-рухового апарату:						
— периферійний артрит	10 (20,8)	17 (73,9)	<0,01	4 (30,8)	8 (66,6)	=0,1
— анкілозуючий спондилоартрит	0	2 (8,7)	<0,05	0	1 (8,3)	>0,05
Разом	10 (20,8)	21 (82,6)	<0,01	4 (30,8)	9 (75,0)	<0,05
Органів дихання:						
— бронхіт	3 (6,25)	2 (8,7)	>0,05	1 (7,7)	1 (8,3)	>0,05
— астма	2 (4,2)	0	>0,05	0	0	0
— септичний ендокардит	0	1 (4,3)	>0,05	0	0	0
Разом	5 (10,2)	3 (13,0)	>0,05	1 (7,7)	1 (8,3)	>0,05
Сечостатевої системи:						
— пієлонефрит	2 (4,2)	1 (4,3)	>0,05	1 (7,7)	1 (8,3)	>0,05
— гломерулонефрит	1 (2,1)	0	>0,05	0	0	0
— сечокам'яна хвороба	4 (8,3)	0	>0,05	1 (7,7)	0	>0,05
— кіста нирок	2 (4,2)	0	>0,05	1 (7,7)	0	>0,05
— кіста яєчника	2 (4,2)	1 (4,3)	>0,05	1 (7,7)	0	>0,05
— фіброміома матки	0	1 (4,3)	>0,05	0	1 (8,3)	>0,05
Разом	15 (31,3)	3 (13,0)	>0,05	4 (30,8)	2 (16,6)	>0,05
Шкіри:						
— вузлова еритема	0	1 (4,3)	>0,05	0	3 (25,0)	>0,05
— гангренозна піодермія	0	1 (4,3)	>0,05	0	2 (16,6)	>0,05
— пустульозний дерматоз	3 (6,25)	1 (4,3)	>0,05	2 (15,4)	0	>0,05
— вітиліго	0	1 (4,3)	>0,05	0	4 (33,3)	<0,05
Разом	3 (6,25)	8 (34,8)	>0,05	2 (15,4)	9 (75,0)	<0,1
Патологія органа зору:						
— іридоцикліт	0	1 (4,3)	>0,05	1 (7,7)	0	>0,05
— увеїт	1 (4,2)	1 (4,3)	>0,05	3 (23,0)	1 (8,3)	<0,05
Разом	1 (4,2)	2 (8,7)	>0,05	4 (30,8)	1 (8,6)	<0,05
Природжені вади розвитку:						
— природжена вада серця	1 (2,1)	0	>0,05	0	1 (8,3)	>0,05
— подвоєння нирок	1 (2,1)	0	>0,05	0	0	0
— доліхосигма	1 (2,1)	2	>0,05	1 (7,7)	1 (8,3)	>0,05
— варикоцеле	1 (2,1)	0	>0,05	0	0	0
Разом	4 (8,3)	2 (8,7)	>0,05	1 (7,7)	2 (16,6)	>0,05

**Порівняння спектра позакишкової патології
спорадичної та спадкової форм запальних захворювань
товстої кишки, кількість хворих (%)**

ЗЗТК	Спектр патології	Спорадична форма	Спадкова форма	P
НВК	Патологія органів зору:	n ₁ =48	n ₂ =13	
	— іридоцикліт	0	1 (7,7)	>0,05
	— увеїт	1 (2,1)	3 (23,1)	<0,05
	Разом	1 (2,1)	4 (30,8)	<0,05
Хвороба Крона	Патологія шкіри:	n ₁ =23	n ₂ =12	
	— вузлова еритема	1 (4,3)	3 (25,0)	<0,05
	— гангренозна піодермія	1 (4,3)	2 (16,7)	>0,05
	— пустульозний дерматоз	1 (4,3)	0	>0,05
	— вітиліго	1 (4,3)	4 (33,3)	<0,05
	Разом	4 (17,4)	9 (75,0)	<0,05

опорно-рухового апарату у хворих на ХК вірогідно частіше траплялася, ніж у хворих на НВК (як при спорадичній, так і спадковій формі). При порівнянні спадкових форм ЗЗТК виявлено вірогідно вищу частоту патології шкіри при ХК порівняно із НВК і, навпаки, вірогідно вищу частоту патології органів зору при НВК порівняно з ХК. У загальному серед патології інших систем органів статистично значущих відхилень не виявлено. Інколи у пацієнтів із ЗЗТК діагностували природжені вади розвитку (ПВР), однак відмінностей за цією ознакою також не спостерігали.

Результати порівняння позакишкових ознак хвороби при спорадичній та спадковій формах НВК показали наявність вірогідної різниці лише за патологією органів зору (табл. 3). Згідно з літературними повідомленнями, захворювання очей трапляються у 4–10 % пацієнтів із НВК. Статистично значущих відмінностей за патологією сечостатевої системи, органів дихання, опорно-рухового апарату і ПВР не виявлено. При порівнянні спектра позакишкових симптомів при спадковій і спорадичній формах ХК не виявлено вірогідної різниці за частотою патології органів дихання, зору, сечостатевої системи та ПВР. На основі статистичних розрахунків можемо твердити лише про наявність вірогідної різниці за захворюваннями шкіри у спектрі позакишкових симптомів при спадковій формі хвороби Крона порівняно зі спорадичною (табл. 3).

При спадкових формах захворювань позакишкови ознаки хвороби, які можуть виникати до появи кишкової маніфестації хвороби, мають важливе діагностичне значення для виявлення групи ризику у сім'ях пробандів.

Висновки

1. У результаті аналізу родоводів сімей пробандів із ЗЗТК встановлено, що спадкову форму НВК виявлено у 5 (9,4 %)

сім'ях, а спадкову форму хвороби Крона — у 4 (14,8 %). Найчастіше траплялися сім'ї з 2 і 3 ураженими родичами пробанда із ЗЗТК.

2. При порівнянні спектра позакишкової патології у хворих на НВК і ХК вірогідно частіше траплялася патологія опорно-рухового апарату при ХК порівняно з НВК (як при спорадичній, так і спадковій формі).

3. Встановлено вірогідно вищу частоту патології органів зору у спектрі позакишкових симптомів при спадковій формі НВК порівняно зі спорадичною та вірогідно вищу частоту захворювань шкіри при спадковій формі ХК порівняно зі спорадичною.

ЛІТЕРАТУРА

1. Review article: the genetics of inflammatory bowel disease / T. Ahmad, J. Satsangi, D. McGovern [et al.] // *Aliment Ther Pharmacol.* — 2001. — N 15. — P. 731-748.
2. Review article: exploration of the genetic aetiology of inflammatory bowel disease-implications for diagnosis and therapy / S. Schreiber, J. Hanpe, S. Nikolaus, U. R. Foelsch // *Aliment Pharmacol Ther.* — 2004. — Vol. 20, Suppl. 14. — P. 1-8.
3. Ogura Y. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease / Y. Ogura, D. K. Bonen, N. Inohara // *Nature.* — 2001. — Vol. 401. — P. 603-606.
4. Chromosome 12 linkage for IBD is greater in families identified by early

age at diagnosis / D. Van Heel, J. Satsangi, A. Carey, D. Jewell // *Gut.* — 2000. — N 46 (Suppl. 11). — P. A6.

5. Белоусова Е. А. Язвенный колит и болезнь Крона / Е. А. Белоусова. — М. : Триада, 2002. — 285 с.

6. Familial versus sporadic inflammatory bowel disease: the same disease? / J. Colombel, D. Laharie, B. Grandbastieb, A. Cortot // *IBD, salicylates and other relevant therapies : proceeding of the International IBD Symposium.* — London, 1999. — P. 13-20.

7. Loranskaya I. D. Genetic factors in the inflammatory bowel disease / I. D. Loranskaya // *Inflammatory Bowel Disease — Diagnostic and Therapeutic Strategies : Falk Symposium 154.* — M., 2006. — P. 95-103.

8. Аналіз частоти і спектра онкопатології у хворих на спадкові захворювання товстої кишки та у їх близькосторідних родичів / М. Р. Лозинська, М. П. Павловський, Ю. С. Лозинський, І. В. Сепливий // *Acta Med. Leopold.* — 2008. — Vol. 14, N 4. — P. 34-39.

9. Халиф И. Л. Воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона) / И. Л. Халиф, И. Д. Лоранская. — М. : Миклош, 2004. — 88 с.

10. Familial cases of inflammatory bowel diseases / L. Kallel, S. Karoui, S. Matri [et al.] // *Falk Symposium.* — N 164. — Budapest, 2008. — P. 56.

ПОРІВНЯННЯ ПОЗАКИШКОВОГО ФЕНОТИПУ У ХВОРИХ ЗІ СПОРАДИЧНОЮ І СПАДКОВОЮ ФОРМАМИ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ТОВСТОЇ КИШКИ

Проведено клінічне і генетичне обстеження 80 хворих на запальні захворювання товстої кишки (неспецифічний виразковий коліт і хворобу Крона). У результаті аналізу родоводів сімей пробандів встановлено, що спадкову форму неспецифічного виразкового коліту виявлено у 5 (9,4%) у сім'ях, а хвороби Крона — у 4 (14,8%). При порівнянні спектра позакишкової патології у хворих на неспецифічний виразковий коліт і хворобу Крона вірогідно частіше траплялася патологія опорно-рухового апарату при хворобі Крона порівняно з неспецифічним виразковим колітом (як при спорадичній, так і спадковій формі). Встановлено вірогідно вищу частоту патології органів зору у спектрі позакишкових симптомів при спадковій формі неспецифічного виразкового коліту порівняно зі спорадичною та вірогідно вищу частоту захворювань шкіри при спадковій формі хвороби Крона порівняно зі спорадичною.

Ключові слова: родовід, неспецифічний виразковий коліт, хвороба Крона, позакишкові симптоми хвороби.

THE COMPARISON OF EXTRAINTESTINAL PHENOTYPE IN PATIENTS SUFFERING FROM SPORADIC AND HEREDITARY FORMS OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASES

It was carried out clinical and genetical observations of 80 patients suffering from inflammatory bowel diseases (ulcerative colitis and Crohn's disease). The hereditary form of ulcerative colitis was determined in 5 (9.4%) families and Crohn's disease — in 4 (14.8%) families with using of pedigree analysis. It was shown that pathology of the musculoskeletal system among extraintestinal features of disease was significantly higher in patients suffering from Crohn's disease to compare with ulcerative colitis (in sporadic and hereditary forms). Among the spectrum of extraintestinal symptoms the eyes pathology rate was significantly higher in patients with the hereditary form of ulcerative colitis as compared to sporadic form, and the frequency of skin pathology was significantly higher in patients with the hereditary form of Crohn's disease as compared to the sporadic form.

Key words: pedigrees, ulcerative colitis, Crohn's disease, extraintestinal symptoms of disease.

УДК 617.7-007.681-021.3-092:612.085.1

И. Н. Михайцева, канд. биол. наук

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ПЕРВИЧНОЙ ГЛАУКОМЕ

Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова АМНУ, Одесса

Глаукома — тяжелое, скрыто развивающееся хроническое глазное заболевание, патогенез которого, несмотря на интенсивные исследования в этой области, остается до конца не выясненным. Основываясь на положении о глаукоме как о частном проявлении общей сосудистой патологии [1], мы предположили, что механизмы регуляции, участвующие в формировании сердечно-сосудистых заболеваний, должны быть задействованы и при развитии глаукомного процесса.

Одним из ведущих патогенетических механизмов сердечно-сосудистых заболеваний, в частности гипертонии и ИБС, является эндотелиальная дисфункция [2]. Сосудистый эндотелий — самая большая система в организме человека и функции его чрезвычайно разнообразны, одна из основных заклю-

чается в поддержании сосудистого тонуса за счет модуляции выработки ряда вазоактивных веществ. В физиологических условиях преобладает высвобождение вазорелаксирующих веществ. Нарушение баланса в системе вазоконстрикции и вазодилатации в сторону усиления вазоконстрикции и определяется как состояние эндотелиальной дисфункции (ЭД).

Механизмы развития ЭД активно изучаются. Показана связь нарушения липидного обмена с изменением функции эндотелия [3]. В определенных ситуациях, например при гипоксии, клетки эндотелия могут усиленно синтезировать вещества — эндотелиальные факторы констрикции, в том числе и свободные радикалы. В настоящее время сформировано представление о роли свободных радикалов в сердечно-сосудис-

той патологии, связанной с нарушением регуляции тонуса сосудов [4].

В настоящей работе нами была поставлена **цель** — изучить метаболические звенья эндотелиальной дисфункции, а именно: уровень свободнорадикального окисления липидов, состояние липидного метаболизма на фоне изучения системы медиаторов сосудистого тонуса — оксида азота и эндотелина-1 (ЭТ-1) — при становлении и развитии экспериментальной глаукомы, вызванной хроническим симпатoadrenalовым стрессом.

Материалы и методы исследования

Исследования были проведены на 35 кроликах породы шиншилла возрастом около 2 лет: 10 животных служили в качестве контроля, у 25 моделирова-

ли экспериментальную глаукому повторными внутривенными инъекциями раствора адреналина гидрохлорида [5]. Животные контрольной группы получали внутривенно эквивалентное количество изотонического раствора хлорида натрия. В качестве теста развития глаукомного процесса служили исследования внутриглазного давления (ВГД), глазной гидро- и гемодинамики. Измерения ВГД проводили аппланационным тонометром Маклакова, плунжер весом 7,5 г. Исследования гидродинамики осуществляли электронографом ТНЦ-100, гемодинамики — реографом РГЧ-4.

Биохимические исследования проводили в плазме крови, взятой из краевой вены уха. О состоянии липидного обмена судили по уровню общего холестерина; суммарной фракции липопротеидов низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП); триглицеридов, определяемых по общепринятым в клиничко-лабораторной практике методикам. Состояние ПОЛ оценивали по уровню ТБК-активных метаболитов [6] и диеновых конъюгатов [7]. Содержание ЭТ-1 определяли иммуноферментным анализом, используя наборы ELISA-SYSTEM (Amersham, England). Об уровне оксида азота в периферической крови судили по содержанию его стабильного метаболита NO_2 , который определяли спектрофотометрически [8]. Функциональные и лабораторные исследования проводились на начальных этапах становления модели заболевания (3 мес.) и в отдаленные сроки (12 мес.).

Статистическая обработка данных проведена с использованием критерия Стьюдента (t) и коэффициента корреляции (r), при уровне значимости (P) не более 5 %.

Результаты исследований и их обсуждение

У экспериментальных животных в результате хронического системного введения адрена-

лина (в течение 3 мес.) постепенно сформировались признаки глаукомы — повышенное ВГД, сниженный отток внутриглазной жидкости, ишемия внутриглазных тканей за счет сниженного регионарного кровотока, определяемого по снижению реографического коэффициента (табл. 1). Параллельно с изменениями гидро- и гемодинамики глаза, повышенным офтальмотонусом у животных выявлены существенные нарушения метаболизма и регуляторных процессов.

Выявленный дисбаланс содержания факторов, регулирующих тонус сосудов, а именно эндотелиального фактора дилатации — оксида азота и фактора констрикции — ЭТ-1, подтвердил результат предварительных наших исследований [9]. Было показано, что в результате моделирования глаукомы на первоначальном этапе (3 мес.) отмечалось существенное увеличение уровня ЭТ-1 в 3,2 раза: с $(3,90 \pm 0,22)$ до $(12,50 \pm 0,91)$ нМоль/л ($P < 0,01$). В отдаленные сроки наблюде-

ния (12 мес.) уровень ЭТ-1 оставался достоверно повышенным на 81 % — $(7,10 \pm 0,53)$, $P < 0,01$). Параллельно с повышением уровня ЭТ-1 было выявлено снижение содержания вазодилатора оксида азота у экспериментальных животных. Уровень его стабильного метаболита в плазме крови при развитой модели глаукомы (12 мес.) снижался на 45 % — с $(7,4 \pm 0,9)$ до $(4,10 \pm 0,37)$ мкМоль/л, $P < 0,05$).

Изучение уровня продуктов свободнорадикального окисления липидов выявило существенное увеличение концентрации малонового диальдегида (МДА) и диеновых конъюгатов (ДК) в крови животных с моделью глаукомы (табл. 2). Так, концентрация МДА была достоверно повышена на 81 %, а ДК — на 90 % ($P < 0,001$) у животных с развитой моделью глаукомы по сравнению с контрольной группой.

В табл. 3 приведены данные состояния липидного обмена у экспериментальных животных. Как видно, у животных с разви-

Показатели функциональных тестов на глаукому у экспериментальных животных, $M \pm m$

Таблица 1

Группа животных	ВГД, мм рт. ст.	Отток внутриглазной жидкости, мм ³ /(мин · мм рт. ст.)	Реографич. коэф., ‰
Здоровые, контроль, n=10	$13,0 \pm 0,1$	$0,24 \pm 0,01$	$3,30 \pm 0,18$
Начальн. глаукома — 3 мес. эксперим., n=25	$17,5 \pm 0,1$ $P < 0,001$	$0,18 \pm 0,01$ $P < 0,001$	$2,90 \pm 0,09$ $P < 0,001$
Развитая глаукома — 12 мес. эксперим., n=23	$21,3 \pm 0,3$ $P < 0,001$	$0,12 \pm 0,01$ $P < 0,001$	$1,45 \pm 0,04$ $P < 0,001$

Примечание. В табл. 1–3: P — в сравнении с группой контроля.

Содержание продуктов свободнорадикального окисления липидов в плазме крови экспериментальных животных, $M \pm m$

Таблица 2

Группа животных	Малоновый диальдегид, нМоль/мл	Диеновые конъюгаты, ΔД/мл
Контроль, n=10	$0,70 \pm 0,01$	$1,80 \pm 0,13$
Начальн. глаукома — 3 мес. эксперим., n=25	$0,98 \pm 0,02$ $P < 0,001$	$2,35 \pm 0,07$ $P < 0,001$
Развитая глаукома — 12 мес. эксперим., n=23	$1,26 \pm 0,08$ $P < 0,001$	$3,50 \pm 0,11$ $P < 0,001$

Содержание продуктов липидного обмена
в плазме крови экспериментальных животных, $M \pm m$

Группа животных	Общий холестерин, мМоль/л	ЛПНП и ЛПОНП, отн. ед.	Триглицериды, мМоль/л
Контроль, n=10	1,6±0,1	1,30±0,07	0,84±0,03
Начальн. глаукома — 3 мес. эксперим., n=25	2,50±0,17 P<0,001	2,80±0,05 P<0,001	1,30±0,08 P<0,001
Развитая глаукома — 12 мес. эксперим., n=23	2,80±0,15 P<0,001	2,70±0,18 P<0,001	1,5±0,1 P<0,001

той моделью глаукомы выявлена ярко выраженная дислипидопротеидемия II типа. Уровень общего холестерина у них по сравнению с контролем повышен на 75 %, суммарной фракции ЛПНП и ЛПОНП — на 105 %, триглицеридов — на 78 % (P<0,001).

Таким образом, в результате хронического симпатoadrenalного стресса, выступающего в качестве индуктора дисрегуляционных изменений, у экспериментальных животных развились явные признаки эндотелиальной дисфункции, выразившиеся в нарушении баланса медиаторов тонуса сосудов — системы ЭТ-NO. Преобладающее продуцирование вазоконстрикторного пептида эндотелина в динамике моделирования глаукомной патологии сопровождалось снижением уровня вазодилатора оксида азота. Низкий уровень NO, также как и повышенный ЭТ, создал ситуацию чрезмерной вазоконстрикции. При этом следует отметить, что глаукома является заболеванием пожилого возраста, что с успехом воспроизводится в данной модели глаукомы, которая может быть индуцирована только у взрослых животных. В пожилом возрасте при нарушении функции эндотелия усилена чувствительность к вазоконстрикторам и ослаблена реакция на вазодилаторные агенты [10]. Такая ситуация в организме, которая характеризуется, с одной стороны, усиленной констрикцией, вызванной дисбалансом уров-

ня медиаторов тонуса сосудов, с другой — изменением чувствительности воспринимающих структур эндотелия к вазоконстрикторам и дилаторам, моделирует ишемию. После ишемии и реперфузии ослабевает эндотелий-зависимая релаксация к большинству агонистов. Полученные в нашем исследовании реографические данные о снижении кровоснабжения тканей глаза (см. табл. 1) у животных с моделью глаукомы, имеющие обратную корреляцию с изменением эндотелиального вазоконстрикторного агента ЭТ-1 (коэффициент корреляции $r = -0,61$, $P = 0,05$), подтверждают это положение.

В возникновении ишемического-реперфузионного повреждения эндотелия задействованы свободные радикалы. Сниженная биодоступность NO вызывается инактивацией этой молекулы супероксид-анионом. Одним из основных механизмов развития ЭД служит повышенное образование супероксидных свободных радикалов [11], преобразование их при реакции с оксидом азота в токсические продукты типа пироксинитритов, которые, в свою очередь, способствуют ремоделированию стенки сосудов.

Помимо свободнорадикальных процессов, возникновению ЭД способствует нарушение липидного метаболизма, в частности, гиперхолестеринемия. Показано, что наибольшее изменение эндотелиальной функции происходит при дислипидопротеидемии (ДЛП) IIa и IIb ти-

пов [2], характеризующейся высоким уровнем общего холестерина, ЛПНП при ДЛП IIa типа, а при ДЛП IIb типа — еще и высоким уровнем ЛПОНП и триглицеридов. Нарушения липидного обмена и свободнорадикального окисления липидов, выявленные в нашем исследовании у животных с моделью глаукомы, способствуют прогрессированию ЭД, которая проявляется в усугублении дисбаланса между эндотелиальными медиаторами.

Выводы

1. Хронический патологический стресс вызвал у экспериментальных животных дисрегуляцию процессов синтеза и распада эндотелиальных медиаторов сосудистого тонуса (эндотелина-1 и оксида азота), что привело к их дисбалансу и способствовало формированию дисфункции эндотелия.

2. Развитие адреналин-индуцированного глаукомного процесса характеризовалось патологической активацией свободнорадикального окисления липидов с существенным повышением уровня МДА и ДК, а также гиперхолестеринемией и дислипидопротеидемией II типа. Эти метаболические сдвиги носили динамический характер и способствовали эндотелиальной дисфункции.

3. Эндотелиальная дисфункция и метаболическая дисрегуляция явились одними из ряда молекулярных механизмов, вызывающих глаукоматозные изменения при моделировании заболевания у животных, а именно формирование признаков нарушения динамики внутриглазной жидкости (сниженный отток ВГЖ, повышенный офтальмотонус) и сниженного кровоснабжения глаз, что позволяет говорить о патогенетической роли ЭД при глаукоме.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кашицеева Л. Т. Открытоугольная глаукома как локальное проявление общих сосудистых изменений

/ Л. Т. Кашинцева // Труды 4-го Всес. съезда офтальмолог. — 1985. — С. 37-38.

2. *Малая Л. Т.* Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы / Л. Т. Малая, А. Н. Корж, Л. Б. Балковская. — Х., 2000. — 432 с.

3. *Stroes E. S.* Hyperlipidemia and endothelial function / E. S. Stroes, T. J. Rabelink // *Vascular endothelium: physiology, pathology and therapeutic opportunities*; eds. G. V. R. Born, C. J. Schwartz. — Stuttgart, 1997. — P. 311-338.

4. *Черепок О. О.* Патологіологічна роль оксидативного стресу у формуванні ендотеліальної дисфункції при гіпертонічній хворобі / О. О. Черепок // *Вісник Вінницького держ. мед. ун-ту.* — 2003. — № 1. — С. 94-96.

5. *Липовецкая Е. М.* Развитие экспериментальной глаукомы при длительном внутривенном введении адриналина / Е. М. Липовецкая // *Офтальмологический журнал.* — 1966. — № 3. — С. 221-224.

6. *Стальная И. Д.* Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили // *Современные методы в биохимии.* — М.: Медицина, 1977. — С. 66-68.

7. *Гаврилов В. Б.* Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / В. Б. Гаврилов, М. И. Мишкорудная // *Лабораторное дело.* — 1983. — № 3. — С. 33-35.

8. *Ванхенен В. Д.* Техника санитарно-гигиенических исследований / В. Д.

Ванхенен, Г. А. Суханова. — К.: Вища школа, 1983. — С. 236-237.

9. *Содержание* эндотелина и оксида азота в плазме крови при экспериментальной глаукоме / Л. Т. Кашинцева, И. Н. Михайцева, И. Н. Безкоровайная, О. П. Копп // *Офтальмологический журнал.* — 2003. — № 4. — С. 87-90.

10. *Вікові* порушення функції ендотелію та їх фармакологічна корекція / В. В. Безруков, Н. В. Сикало, О. К. Кульчицький, О. В. Нижанковська // *Журнал АМН України.* — 2005. — Т. 11, № 1. — С. 128-135.

11. *Tien M.* Superoxide depend lipid peroxidation / M. Tien // *Fed. Proc.* — Vol. 40. — P. 179-182.

УДК 617.7-007.681-021.3-092:612.085.1

И. Н. Михайцева

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ПЕРВИЧНОЙ ГЛАУКОМЕ

В эксперименте на модели глаукомы установлено, что дисрегуляция эндотелиальных факторов сосудистого тонуса (ЭТ-1, NO) вызывала формирование дисфункции эндотелия, которая усиливалась гиперхолестеринемией и дислипотеидемией, а также патологическим уровнем перекисного окисления липидов. Эндотелиальная дисфункция способствовала дисрегуляции гемо- и гидродинамики глаз и развитию ишемично-реперфузионного повреждения нервных тканей глаза, что позволяет считать этот фактор патогенетическим в развитии глаукомы.

Ключевые слова: глаукома, эндотелиальная дисфункция, механизмы, патогенез.

UDC 617.7-007.681-021.3-092:612.085.1

I. N. Mikheytsva

PATHOGENETIC IMPORTANCE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PRIMARY GLAUCOMA

The experiment with glaucoma model showed that dysregulation of endothelial factors of vascular tone (ET-1 and NO) determined the development of endothelial dysfunction. This process was intensified by hypercholesteremia, dyslipoproteidemia and high level of lipid peroxidation. Endothelial dysfunction induced changes in the eye hemo- and hydrodynamics as a development of ischemia-reperfusion injury of the eye nerve tissues. It let us consider this process to be pathogenetic one in glaucoma pathology.

Key words: glaucoma, endothelial dysfunction, mechanisms, pathogenesis.

УДК 519.4+616.311:616-092.4+678.746.47

И. Н. Моисеев, д-р мед. наук, проф.,

Е. К. Ткаченко, канд. биол. наук,

О. И. Скиба, канд. биол. наук,

О. Н. Воскресенский, д-р мед. наук, проф.

НАРУШЕНИЯ КОМПЕНСАТОРНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА КРЫС В УСЛОВИЯХ ДЕЙСТВИЯ ГЕНОТОКСИКАНТА 5-ФТОРУРАЦИЛА И АЛИМЕНТАРНОЙ ПОЛИФЕНОЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

ГУ «Институт стоматологии АМН Украины», Одесса

Ранее нами была показана существенная роль недостаточности поступления полифенолов (ПФ) с пищей в усилении патогенных эффектов 5-фтор-

урацила (5-ФУ) на слизистую оболочку полости рта (СОПР) крыс [1]. Эти эффекты проявлялись в виде воспалительно-деструктивных изменений, сосу-

дистых нарушений, клеточной инфильтрации собственной пластинки. В многослойном эпителии наблюдались явления гидропической дистрофии и

деструкции клеток с образованием эрозий и язвочек.

Цель настоящей работы — выяснение нарушений компенсаторных механизмов патогенного действия генотоксиканта 5-ФУ на эпителиоциты СОПР крыс в условиях ограниченного поступления алиментарных ПФ.

Материалы и методы исследования

Эксперимент был проведен на 28 белых крысах линии Вистар, распределенных на 4 группы по 7 животных в каждой методом случайной выборки.

Интактные животные (1-я группа) содержались на стандартной диете вивария (ДВ). Крысы 2-й группы (ДВ + 5-ФУ) содержались на бесполифенольной диете (БПФД). Использовалась модификация рациона, приведенного в работе [2]. В 3-й группе (ДВ + 5-ФУ) крысы на фоне ДВ ежедневно перорально получали антимиетаболит пиримидина 5-ФУ («Дарница», Киев) в дозе 12,5 мг/кг массы тела. Крысы 4-й группы содержались на БПФД и получали *per os* 5-ФУ в той же дозе. Длительность эксперимента составила 70 дней.

Животных выводили из опыта путем тотального кровопускания из сердца, проводимого под тиопенталовым наркозом (внутрибрюшинно 40 мг/кг). Для изучения сразу же выделяли слизистую оболочку щеки, фиксировали ее по Карнуа, заключали в парафин и готовили срезы толщиной 6 мкм. Материал окрашивали гематоксилином и эозином. Карио- и интеркариометрию осуществляли с применением методов, изложенных в работе [3]. Подсчитывали общее количество митозов и вычисляли митотический индекс (МИ). Количество двухъядерных эпителиоцитов учитывали на ограниченной площади среза. Результаты интеркариометрии (среднее межъядерное расстояние) использовали в качестве критерия при оценке размеров цитоплазмы клеток. Оценку кровоснабжения тканей осуществляли стереометрически [4] — путем вычисления диаметра зоны перикапиллярной диффузии (ЗПД).

Результаты исследований обрабатывали статистически с применением t-критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

Слизистая оболочка щеки крысы из интактной группы имела обычное строение. Карио- и интеркариометрические исследования эпителиоцитов многослойного эпителия показали, что базальный слой состоит из двух типов клеток, отличающихся структурой и размерами. Характеризовался 1-й тип наличием мелких удлиненных ядер, имеющих объем 50, 63 и 76 мкм³, 2-й тип клеток содержал более

крупные округлые ядра — 100, 126 и 152 мкм³. Наиболее многочисленным (70 %) был класс ядер с объемом 100 мкм³. Процентное соотношение эпителиоцитов 1-го и 2-го типа составляло соответственно 70 и 30 %.

При сопоставлении с крысами интактной группы в группе крыс, содержащихся на БПФД, наблюдались изменения ряда морфометрических параметров. Так, в ткани собственной пластинки диаметр зоны перикапиллярной диффузии ($D_{зпд}$) увеличился на 25 %. Возникшие нарушения микроциркуляции сопрягались с действием двух причин: уменьшением диаметра просвета капилляров и плотностью их упаковки в ткани собственной пластинки. В базальном слое многослойного эпителия произошло уменьшение среднего значения объема ядра на 18 % (табл. 1). В шиповатом слое объем ядра и среднее межъядерное расстояние стали меньше на 34 и 25 % соответственно (см. табл. 1). Показатели компенсаторных реакций характеризовались неоднозначностью: МИ уменьшился на 74 %, а количество двухъядерных эпителиоцитов увеличилось на 53 % (табл. 2).

В группе крыс, содержащихся на ДВ и получавших 5-ФУ (ДВ + 5-ФУ), морфометрические показатели различных структур СОПР в той или иной степени отличались от таковых интактной группы. На-

Таблица 1

Результаты карио- и интеркариометрии эпителиоцитов СОПР крыс, $M \pm m$

Группа крыс	Базалиоциты			Шиповатые клетки			Среднее межъядерное расстояние, мкм	Сравнение с контролем	
	Объем ядра lg, мкм ³	Сравнение с контролем		Объем ядра lg, мкм ³	Сравнение с контролем			%	P
		%	P		%	P			
Интактная (ДВ) (контроль)	1,830±0,026 (68)	100	—	2,270±0,028 (186)	100	—	18,04±0,71	100	—
Бесполифенольная диета (БПФД)	1,750±0,028 (56)	82	≤0,05	2,090±0,023 (123)	66	≤0,001	13,53±0,54	75	≤0,001
ДВ + 5-ФУ	1,860±0,031 (72)	106	≥0,05	2,120±0,024 (132)	71	≤0,001	14,10±0,63	78	≤0,001
БПФД + 5-ФУ	1,880±0,031 (76)	112	≥0,05	2,030±0,027 (107)	58	≤0,001	14,10±0,67	78	≤0,001

Соотношение количества митозов и двухъядерных клеток эпителия СОПР, %

Группа крыс	Митотический индекс	Сравнение с контролем		Двухъядерные клетки	Сравнение с контролем	
		%	P		%	P
Интактная (ДВ) (контроль)	1,50±0,22	100	—	15,0±1,1	100	—
Бесполифенольная диета (БПФД)	0,39±0,10	26	≤0,001	23,0±1,4	153	≤0,001
ДВ + 5-ФУ	0,75±0,14	50	≤0,05	19,0±1,2	127	≤0,05
БПФД + 5-ФУ	0,64±0,10	43	≤0,01	11,0±0,9	73	≤0,01

правленность сдвигов выявленных нарушений, в основном, соответствовала таковым группы крыс, содержащихся на БПФД. Исключение составило изменение пропорций в соотношении эпителиоцитов 1-го и 2-го типа в базальном слое (рис. 1).

В группе крыс, содержащихся на БПФД в сочетании с введением 5-ФУ, структурные сдвиги в тканях СОПР характеризовались следующим. В группе БПФД + 5-ФУ нарушения кровоснабжения тканей слизистой оболочки полости рта были сопряжены с сужением просвета капилляров (в 1,6 раза); $D_{знд}$ увеличивался на 45 % по сравнению с интактной группой и на 20 % относительно группы крыс, содержащихся на БПФД (табл. 3). В результате в многослойном эпителии возникли серьезные сдвиги на клеточном уровне, а базальный слой эпителиоцитов подвергся кардинальной перестройке с доминированием в его структуре клеток 2-го типа (57 % против 43 % базалиоцитов 1-го типа). Следует отметить и увеличение на 21 % (относительно контроля) количества клеток с наиболее крупными ядрами — 126 и 152 $\mu\text{м}^3$. Средние величины ядерного объема и межъядерного расстояния клеток шиповатого слоя стали меньше на 42 и 22 % соответственно. Заметно изменилась и величина коэффициента вариации (C_v) ядерного объема (11 % при 8 % в контроле), а это уже средний, более высокий уровень изменчивости признаков по [5]. Оба показателя компенсаторных реакций (МИ и количество двухъядерных клеток) имели отрицательную величину. И наконец, 20 % от общего количества митозов были атипичными, в их числе были клетки с нарушением принципа равномерности распределения хромосом: отставание хромосом в

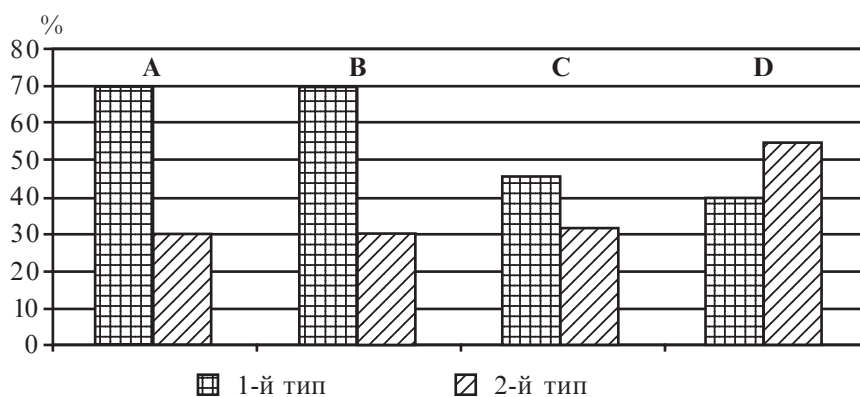


Рис. 1. Соотношение базалиоцитов 1-го и 2-го типа, %. Группы крыс: А — интактные; В — бесполифенольная диета; С — диета варивария + 5-ФУ; D — бесполифенольная диета + 5-ФУ

Диаметры зон перикапиллярной диффузии собственной пластинки СОПР крыс

Группа крыс	Диаметр капилляров, $\mu\text{м}$	Плотность упаковки капилляров, $Vvk, \text{y. e.}$	Диаметр зоны перикапиллярной диффузии	
			$\mu\text{м}$	Сравнение с контролем, %
Интактная (ДВ) (контроль)	10,9	0,122	89	100
Бесполифенольная диета (БПФД)	9,9	0,089	111	125
ДВ + 5-ФУ	8,0	0,073	110	124
БПФД + 5-ФУ	6,7	0,052	129	145

метафазе, хроматидные мосты в анафазе и телофазе, асимметричные митозы и образованные микроядер (рис. 2).

Настоящие исследования подтвердили важнейшую роль полифенолов в эффектах 5-ФУ на ткани СОПР и позволили уточнить некоторые механизмы повреждения слизистой оболочки по сравнению с ма-

териалами, представленными в работе [1]. Было установлено, что в качестве ведущего патогенетического звена выступают расстройства кровоснабжения тканей СОПР, что не противоречит известному факту о влиянии 5-ФУ на микроциркуляцию и повышение вязкости крови в опухолевой ткани [6].

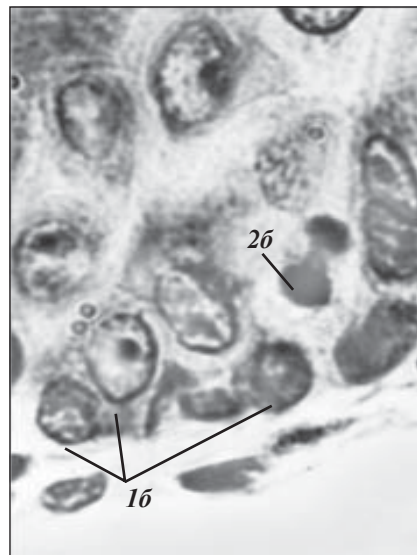
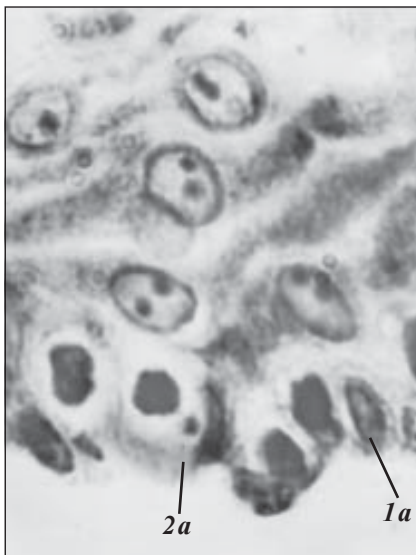


Рис. 2. Многослойный эпителий слизистой оболочки щеки крысы, содержащейся на бесполифенольной диете и получавшей 5-ФУ: 1а, 1б — базалиоциты 1-го и 2-го типа соответственно; атипичный митоз: 2а — образование микроядра; 2б — мост в телофазе. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 90×10

В основе нарушений микроциркуляции в слизистой оболочке прослеживалось следующее: 1) набухание цитоплазмы эпителиоцитов с нарушением проницаемости капиллярной стенки и 2) уменьшение плотности упаковки капилляров в ткани собственной пластинки. Обе причины пагубно влияют на трофические процессы.

Сдвиги в структуре сосудов микроциркуляторного русла в сочетании с действием 5-ФУ на геном клетки привели к изменениям некоторых структурных показателей эпителиоцитов: средних размеров клетки, среднего объема ядра и атипичной вариабельности ядерного объема. И наконец, в базальном слое самой многочисленной группой оказались клетки с крупными ядрами — базалиоциты 2-го типа. Перечисленные признаки — результат нарушения процесса дифференциации, сопряженной с выполнением специализированных функций многослойного эпителия СОПР [5; 7; 8].

Согласно данным литературы, базалиоциты 2-го типа выделяются из всех остальных

клеточных групп многослойного эпителия СОПР наличием двух специфических признаков. Во-первых, 75 % клеток этой группы являются полиплоидными — такой же показатель для остальных клеточных групп не превышает 25–40 %. И во-вторых, названные клетки обладают весьма редким свойством — прямой корреляцией между объемом ядра и уровнем его плоидности [9]. А это означает, что обнаруженное нами количество базалиоцитов 2-го типа, с наиболее крупными ядрами, — следствие их полиплоидизации. Последующее развитие образовавшихся полиплоидных базалиоцитов может завершиться митотическим делением либо перемещением их в шиповатый слой и функционированием в последнем в статусе одноядерных полиплоидных клеток. Полиплоидные же клетки, как установлено, превосходят диплоидные по размерам, метаболическим свойствам и функциональным возможностям [9; 10]. Все изложенное выше позволяет заключить, что в условиях сочетанного действия БПФД и 5-ФУ образование одноядер-

ных полиплоидных клеток является альтернативным вариантом компенсаторной реакции многослойного эпителия СОПР. При самостоятельном действии БПФД и 5-ФУ компенсация недостаточной пролиферации клеток осуществляется за счет увеличения количества двухъядерных эпителиоцитов, которые также имеют полиплоидный геном и обязательно подвергаются гипертрофии [9; 11]. Что касается механизмов образования одноядерных и двухъядерных полиплоидных клеток, то они известны — это обычный, но не заверченный митоз. В первом случае деление клетки блокируется в метафазе (метафазный блок), а во втором — на стадии цитотомии, которая происходит после образования ядер [12–14].

В заключение считаем необходимым обратить внимание на то обстоятельство, что сочетанное действие БПФД и 5-ФУ не только тормозило пролиферативный потенциал клеток, но и стало причиной образования патологических митозов. С элементами патологии были 20 % всех клеток, вступивших в митоз. Согласно существующим представлениям, увеличение количества патологических митозов — не только показатель дизадаптации клетки, но и важное патогенетическое звено ряда патологических процессов [15], возникающих при действии экстремальных факторов — радионуклидов [16], экотоксикантов [17] и др. Наиболее негативные последствия патологии митоза — образование клеток с несбалансированным кариотипом и злокачественное перерождение тканей [18].

Выводы

1. При сочетанном действии БПФД и 5-ФУ образование одноядерных полиплоидных клеток явилось важнейшим меха-

низмом компенсации недостаточности митозов эпителиоцитов СОПР.

2. Увеличение количества патологических митозов (до 20 %) указывает на развитие процесса дизадаптации клетки и представляет потенциальную угрозу образования эпителиоцитов с несбалансированным кариотипом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Влияние фторурацила на морфофункциональное состояние слизистой оболочки полости рта при разном уровне поступления растительных полифенолов / О. Н. Воскресенский, И. Н. Моисеев, Е. К. Ткаченко [и др.] // Вісник стоматології. — 2007. — № 6. — С. 12-16.

2. Прохончуков А. А. Экспериментальные модели важнейших стоматологических заболеваний : рук. по терапевт. стоматологии / А. А. Прохончуков, Н. А. Жижина ; под ред. А. И. Евдокимова. — М. : Медицина, 1967. — С. 86-122.

3. Влияние хронического эмоционально-болевого стресса и прооксиданта делагила на состояние эпителия ротовой полости у крыс с недостаточностью полифенолов / О. Н. Воскресенский, Ю. В. Калабин, И. Н. Моисеев, Е. К. Ткаченко // Вісник стоматології. — 2005. — № 2. — С. 7-11.

4. Морфологические нарушения слизистой полости рта крыс с алиментарной недостаточностью растительных полифенолов при комбинированном действии стресса и прооксидан-

та делагила / И. Н. Моисеев, О. Н. Воскресенский, Ю. В. Калабин [и др.] // Досягнення біології та медицини. — 2006. — № 2. — С. 52-56.

5. Лакин Г. Ф. Биометрия : учеб. пособие для биол. спец. вузов / Г. Ф. Лакин. — М. : Высш. шк., 1990. — 352 с.

6. Факторы, определяющие терапевтическую эффективность 5-фторурацила / Л. В. Манзюк, Ф. В. Доненко, С. М. Ситдикова, Л. В. Мороз // Вопросы онкологии. — 1996. — № 2. — С. 31-36.

7. Цитологическая реактивность онкологического больного / под ред. К. П. Ганиной. — К. : Наукова думка, 1995. — 150 с.

8. Бородай Н. В. Содержание ДНК в эпителиоцитах слизистой полости рта у больных пародонтозом / Н. В. Бородай, К. П. Ганина, Т. Д. Центило // Цитология и генетика. — 1991. — № 4. — С. 13-16.

9. Жинкин Л. Н. Митоз, амитоз и эндомитоз в клетках многослойного плоского эпителия белых крыс / Л. Н. Жинкин, В. Я. Бродский, Г. С. Лебедева // Цитология. — 1961. — № 5. — С. 514-521.

10. Бродский В. Я. Клеточная полиплодия. Пролиферация и дифференцировка / В. Я. Бродский, И. В. Урываева. — М. : Наука, 1981. — 259 с.

11. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций : руководство / под ред. Д. С. Саркисова. — М. : Медицина, 1987. — 448 с.

12. Саркисов Д. С. Общая патология человека : учебник / Д. С. Сарки-

сов, М. А. Пальцев, Н. К. Хитров. — М. : Медицина, 1997. — 608 с.

13. Клеточные аспекты патогенеза гипертрофической кардиомиопатии: роль полиплоидии кардиомиоцитов и активации в миокарде ядерного антигена пролиферирующей клетки / Е. В. Шляхто, Л. А. Бокерия, М. Г. Рыбакова [и др.] // Цитология. — 2007. — № 10. — С. 817-821.

14. Анисимов А. П. Клеточное размножение и соматическая полиплоидия в тканях брюхоногих моллюсков. Обзор 1. Введение. Ткани внутренней среды / А. П. Анисимов // Цитология. — 1998. — № 4. — С. 323-331.

15. Тимошин С. С. Биологическая роль реактивного торможения митозов при стрессе / С. С. Тимошин // Архив патологии. — 1983. — № 4. — С. 83-87.

16. Костенко С. А. Видоспецифичность дестабилизации кариотипа в условиях радионуклидного загрязнения (ЧАЭС) полевков / С. А. Костенко, Е. Г. Бунтова, Т. Т. Глазко // Цитология и генетика. — 2001. — № 2. — С. 11-18.

17. Довгалюк А. И. Оценка фито- и цитотоксической активности соединений тяжелых металлов и алюминия с помощью корневой апикальной меристемы лука / А. И. Довгалюк, Т. Б. Калиняк, Я. Б. Блюм // Цитология и генетика. — 2001. — № 1. — С. 3-9.

18. Казанцева И. А. Патология митоза в опухолях человека / И. А. Казанцева. — Новосибирск, 1981. — 242 с.

УДК 519.4+616.311:616-092.4+678.746.47

И. Н. Моисеев, Е. К. Ткаченко, О. И. Скиба, О. Н. Воскресенский

НАРУШЕНИЯ КОМПЕНСАТОРНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА КРЫС В УСЛОВИЯХ ДЕЙСТВИЯ ГЕНОТОКСИКАНТА 5-ФТОРУРАЦИЛА И АЛИМЕНТАРНОЙ ПОЛИФЕНОЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

На крысах исследовано влияние 5-фторурацила (5-ФУ) на морфологические показатели слизистой оболочки полости рта грызунов в условиях алиментарной недостаточности полифенолов. Показано, что бесполифенольная диета способствует усилению патологических эффектов 5-ФУ на слизистую оболочку. Они проявлялись в виде нарушения процесса дифференцировки многослойного эпителия и усиления деструктивных изменений в сочетании с торможением пролиферации клеток. Как результат дизадаптации клеток выявлено образование патологических форм митоза, в том числе митозы с нарушением принципа равномерности распределения хромосом.

Ключевые слова: слизистая оболочка полости рта, эпителиоциты, алиментарная недостаточность полифенолов, атипичные митозы, компенсаторно-восстановительные реакции.

UDC 519.4+616.311:616-092.4+678.746.47

I. N. Moiseyev, Ye. K. Tkachenko, O. I. Skiba, O. N. Voskresensky

DISORDER OF COMPENSATORY-RESTORATIVE PROCESSES OF RAT'S ORAL MUCOSA IN GENOTOXIC 5-FLUOROURACIL CONDITIONS AND ALIMENTARY POLYPHENOLIC DEFICIT

Influence of 5-fluorouracil on morphological indexes of rat's oral mucosa in alimentary polyphenolic deficit was researched. Polyphenolics-free diet promotes increasing of pathological effects of 5-fluorouracil on mucosa. They manifested as disorder of processes of differentiation laminated epithelium and increasing of destructive changes combined with inhibition of cells proliferation. As a result of cell's dysadaptation formation of pathological mitosis forms, including mitoses with breach of principle of chromosome's even distribution was detected.

Key words: oral mucosa, epithelial cells, alimentary polyphenolic deficit, atypical mitoses, compensatory-restorative reactions.

ІММОБІЛІЗАЦІЯ ПРОТЕАЗИ С У БІОГЕЛЬ ЛАМІДАН

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

Традиційним текстильним матеріалам належить вагоме місце серед медичних перев'язувальних засобів. Ефективність їх застосування зумовлена такими властивостями, як висока сорбційна здатність, еластичність, драпованість, повітропроникність, легкість та ін. Основні зусилля дослідників сьогодні зосереджені на проблемі надання перев'язувальним засобам додаткових лікувальних властивостей шляхом введення в текстильний матеріал необхідних препаратів. При цьому важливо, щоб уведений препарат здійснював довготривалу дію, що забезпечить пролонгований ефект, усуне необхідність частих перев'язок, не порушуватиме процесу загоєння рани [1–4].

Одним із найбільш перспективних носіїв для створення таких матеріалів є природний екстракт-біогель — ламідан. Сировиною для нього є бурі морські водорості ламінарії японської (*Laminaria japonica Aresch*), а його основою на 35% є альгінат натрію [5]. Окрім солей альгінової кислоти ламідан містить ліпіди (поліненасичені жирні кислоти), пігменти (хлорофіл і його похідні), золу (22,6%), рослинні волокна (8,6%), а також деякі мікроелементи (кальцій, йод, селен, магній, цинк, мідь) і вітаміни (А, В₁₂, С, Е, D, К).

Підставою для вивчення іммобілізації протеази С у ламідан стала можливість отримання високоефективного матеріалу з властивістю регенерувати травмовані шкірні покриви та прискорювати відновлення тканин. Розробка таких видів лі-

карських форм є актуальною проблемою для різних галузей медицини, таких як травматологія, опікова терапія та ін.

Метою роботи було дослідження методу іммобілізації протеази С у ламідан і фізико-хімічних властивостей отриманого препарату.

Матеріали та методи дослідження

У роботі використовували протеазу С *Acremonium chrysogenum*, штам 291-1 (ДП «Ензим», Україна); папаїн (Merck, Німеччина); трипсин (Merck, Німеччина), терилітин (ФС 42-2245-84, Росія); лужну протеазу (ДП «Ензим», Україна); гель ламідану з *Laminaria japonica Aresch* (ТУ У 15.2-34396838-001:2006).

Протеолітичну активність визначали згідно [6] з використанням N- α -бензоїл-D,L-аргінін-n-нітроанілід гідрохлориду. За одиницю протеолітичної активності брали таку кількість ферменту, що за 1 хв при 37 °С сприяє утворенню 1 мкмоль n-нітроаніліну. Вміст білка контролювали методом Лоурі — Хартрі [7].

Дослідження білково-фракційного складу протеази С і протеолітичної активності проводили методом електрофорезу в ПААГ згідно з [8].

Іммобілізацію здійснювали, попередньо розчиняючи 40 мг ферментного препарату у 5 см³ натрій-фосфатного буферного розчину (рН 7,4; 0,03 М). Отриманий розчин додавали при постійному перемішуванні до 10 см³ гелю ламідану, після цього однорідну суміш рівно-

мірно розподіляли на тканинному покритті для формування пов'язок, сушили при кімнатній температурі та герметично пакували.

Для вивчення залежності протеолітичної активності лужної протеази від рН, однакові за активністю проби іммобілізованого та вільного ферменту інкубували у відповідних буферних розчинах (рН 4,0–10,0), з подальшим визначенням активності. Вплив температури на протеолітичну активність вільного й іммобілізованого ферменту вивчали в діапазоні від 10 до 70 °С при рН 7,4. Для вивчення термостабільності однакові за активністю проби термостатували при 60 °С і визначали залишкову активність з інтервалом 10–20 хв. Константи швидкості інактивації обчислені з використанням кінетичної схеми дисоціативної термоінактивації для іммобілізованого препарату і за тангенсом кута нахилу прямої графіка залежності натурального логарифма величини залишкової активності від часу методом лінійної регресії для вільного.

Результати дослідження та їх обговорення

З метою отримання ранового покриття на текстильній основі з ламіданом і протеолітичним ферментом було необхідно вивчити можливість іммобілізації кількох протеаз, що з успіхом застосовуються у рановій та опіковій терапії в медицині, масові співвідношення фермент : носій, фізико-хімічні особливості функціонування отриманих препаратів, а також

Таблиця 1

Визначення протеолітичної активності протеаз,
імобілізованих у ламідан

Фермент	Протеолітична активність, ПО/г		Збереження активності, % від початкової
	До імобілізації	Після імобілізації	
Папаїн	365,2	—	0
Трипсин	273,4	53,3	19,5
Терилітин	34,5	—	0
Лужна протеаза	83,7	—	0
Протеаза С	494,9	473,0	95,9

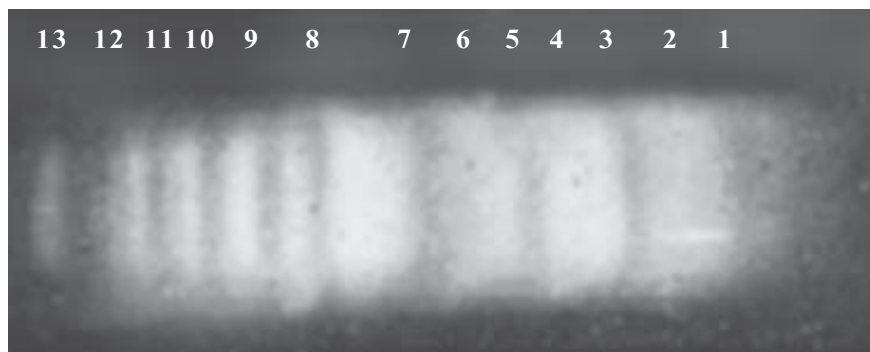


Рис. 1. Електрофореграма препарату протеази С

можливість довготривалого збереження.

У табл. 1 наведені результати імобілізації деяких протеаз у ламідан. Втрата активності чотирьох із них пояснюється високою концентрацією солей у ламідані. Зміна масових співвідношень носій : фермент у межах 1 : 0,02 – 1 : 1 не призвела до позитивних результатів. Виходячи з отриманих даних, об'єктом для імобілізації була обрана протеаза С, яка практично повністю зберігала свою протеолітичну активність при масовому співвідношенні ламідан : фермент 1 : 0,04.

Однак протеаза С являє собою суміш кількох екзопро-теїназ, тому цікаво було дослідити білково-фракційний склад даного препарату методом SDS-електрофорезу білків у ПААГ (рис. 1).

У електрофоретичному спектрі ферменту можна виділити три основні зони (табл. 2). Основна кількість матеріалу (49,42 %) зосереджена в більш низькомолекулярній частині спектра про-теази з відносною електрофо-

ретичною рухливістю (R_f) у 15 % ПААГ від 0,40 до 0,58. Дана частина спектра виглядає як масивна, розтягнута, інтенсивно забарвлена пляма. Денситометруванням виділені у цій зоні 6 основних фракцій; 28,49 % білків (фракції 1 і 2) цієї зони мають молекулярну масу < 10 кДа. Молекулярна маса білків фракції 3 — (11,5±3,8) кДа (11,4 % у загальному спектрі). Вміст фракції 4 (М. м. 14,00±0,80) становить 9,08 % у загальному спектрі. Молекулярні маси фракцій 5, 6 (М. м. 16,0–14,5) становлять 12,05 %.

Далі середньорухлива частина спектра, в якій ідентифікуються дві смуги зі значеннями R_f у 15 % ПААГ відповідно 0,37; 0,34. Відмічені смуги кількісно близькі одна одній. Питомі частки в спектрі 10,60 і 9,43 %, молекулярні маси білків 18,5; 20,0 кДа відповідно.

У малорухливій частині спектра ферменту ідентифікуються п'ять смуг зі значеннями R_f у 15 % ПААГ відповідно 0,31; 0,28; 0,25; 0,22 і 0,16. Найбільша фракція білка у цій зоні —

№ 10. Кількісно вона становить у загальному спектрі 8,85 % (М. м. 26,3 кДа). Питомі частки та молекулярні маси білків цих фракцій такі: № 9 — 7,48 %, (24,0±7,6) кДа; № 11 — 6,78 %, (30,0±9,1) кДа; № 12 — 6,21 %, (33,5±9,8) кДа; № 13 — 1,27 %, (43,0±9,8) кДа.

Таким чином, у спектрі протеази всього ідентифікуються тринадцять білкових фракцій у діапазоні молекулярних мас від < 10 до 43 кДа. Молекулярні маси основних білків 10–16 кДа (50 %), 18–20 кДа (20 % усіх білків) і 24–43 кДа (30 % білків).

Нативний електрофорез виявив збереження протеолітичної активності як у кислому

Таблиця 2

Білкові фракції препарату
протеази С, виявлені
SDS-електрофорезом

№ фракції	R_f	Молекулярна маса, кДа	Питома частка фракції в спектрі, %
Швидка зона			
1	0,58	Продукти деградації	5,29
2	0,54	<10,0	11,60
3	0,49	11,5	11,40
4	0,46	14,0	9,08
5	0,40	14,5	20,48
6	0,43	16,0	12,05
Всі фракції зони	0,58–0,40	<10,0–16,0	49,42
Середньорухлива зона			
7	0,37	18,5	10,60
8	0,34	20,0	9,43
Всі фракції зони	0,34–0,37	18,0–20,0	20,03
Повільна зона			
9	0,31	24,0	7,48
10	0,28	26,3	8,85
11	0,25	30,0	6,78
12	0,22	33,5	6,21
13	0,16	43,0	1,27
Всі фракції зони	0,16–0,31	24,0–43,0	30,59

Таблиця 3

Характеристики іммобілізованої у ламідан протеази С

Показники	Результати визначення
Протеолітична активність, ПО/г ферменту	475,0±15,6
Вміст ферменту, мг/г препарату	40,0±2,7
Органолептичні характеристики	Однорідні непрозорі еластичні текстильні покриття
Площа, см ²	36,0±2,1
Товщина, мм	3,5±0,3
Маса, г	0,83±0,05
Розчинність у воді, у фізіологічному розчині	Нерозчинні, набрякають

(рН=4,9) середовищі (знайдено 16 білкових фракцій з $R_f=0,09-0,9$, з яких тільки 9 властива протеолітична активність), так і в лужному (рН=8,9) (знайдено 2 білкові фракції з $R_f=0,05-0,33$).

У результаті іммобілізації були отримані текстильні покриття, характеристики яких наведені в табл. 3. При іммобілізації відзначене кількісне включення ферменту і 96%-не збереження протеолітичної активності (475 од/г). Максимум активності ферменту спостерігається через 1 год, і протягом тривалого часу (24 год) вона залишається постійною, ство-

рюючи тим самим пролонговану протеолітичну дію. Отриманий іммобілізований препарат стабільний при зберіганні в умовах низьких температур (0–4 °С) протягом 12 міс.

Реологічні властивості ламідану з іммобілізованою протеазою С вивчали, визначаючи відносну, питому, приведену і кінематичну в'язкість розчинів альгілату натрію (оскільки ламідан на 35 % складається з альгілату) й альгілату з протеазою. В усіх випадках спостерігали значне зменшення в'язкості розчину носія з ферментом, що може свідчити про утворення білкового асоціату по-

лімеру з білком і подальшої компактизації молекул.

При вивченні залежності протеолітичної активності від рН середовища в інтервалі 3,0–12,0 (рис. 2, а) не спостерігалося значного розширення рН-профілю активності іммобілізованого ферменту порівняно з вільним, однак слід зазначити, що при вивченні рН-стабільності при рН 5,5 (37 °С) через 2 год інкубації активність іммобілізованої протеази становила 60 %, тимчасом як вільна не функціонувала в даних умовах. Така поведінка іммобілізованого ферменту пояснюється стабілізувальною дією матриці.

Температурні залежності протеолітичної активності протеази С наведені на рис. 2, б. Порівняння констант термоінактивації вільної та іммобілізованої протеази С, розрахованих за тангенсом кута нахилу прямої графіка залежності натурального логарифма величин залишкової активності препаратів від часу, показало, що іммобілізований фермент більш стійкий при високих температурах, ніж його вільна форма (0,176 хв⁻¹ і 0,209 хв⁻¹ відповідно).

Таким чином, у результаті проведеної роботи досліджено

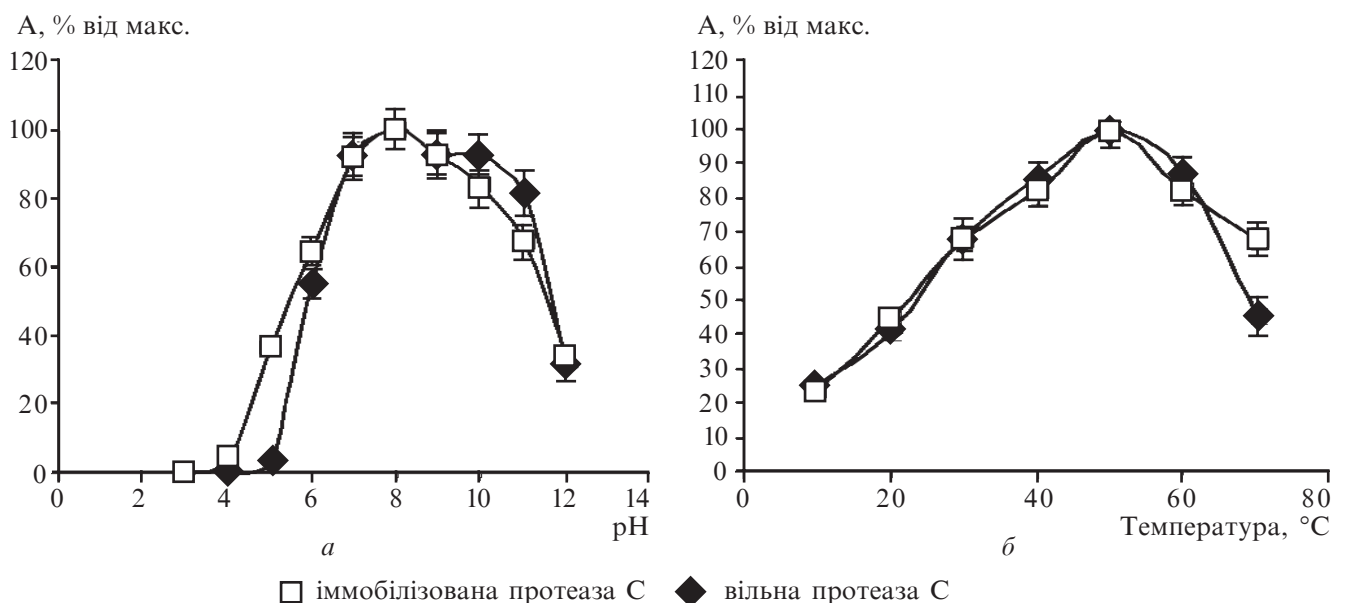


Рис. 2. Залежність активності (А) вільної та іммобілізованої протеази С: а — від рН; б — від температури інкубаційного середовища

вплив препарату ламідан на збереження активності при іммобілізації протеолітичних ферментів різного походження (папаїн, трипсин, терилітин, лужна протеаза, протеаза С), методом електрофорезу вивчено кількісний склад білкових фракцій препарату та визначено їх молекулярні маси; розроблено ефективний спосіб іммобілізації протеази С у біогель ламідан з кількісним включенням ферменту й отримано текстильні покриття пролонгованої дії, рН- та термостабільні з 95%-м збереженням протеолітичної активності.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Олтаржевская Н. Д.* Текстиль и медицина. Перевязочные материалы с пролонгированным лечебным действием / Н. Д. Олтаржевская, М. А. Коровина, Л. Б. Савилова // Российский химический журнал. — 2002. — Т. 46, № 1. — С. 133-141.
2. *Давиденко Т. И.* Иммобилизация ферментных препаратов / Т. И. Давиденко // Вісник ОНУ. Серія хімія. — 2003. — Т. 8, № 4. — С. 135-147.
3. *Юданова Т. Н.* Современные раневые покрытия: получение и свойства (обзор) / Т. Н. Юданова, И. В. Решетов // Хим.-фарм. журнал. — 2006. — Т. 40, № 2. — С. 24-31.
4. *Шаповалов С. Г.* Современные раневые покрытия в комбустиологии / С. Г. Шаповалов // ФАРМиндекс-Практик. — 2005. — Вып. 8. — С. 38-46.

5. *Ермак И. М.* Взаимодействие бактериальных липополисахаридов с белками и полисахаридами. Модификация физиологической активности липополисахаридов: автореф. дис. ... д-ра хим. наук / И. М. Ермак. — Владивосток, 2006.

6. *Полыгаліна Г. В.* Определение активности ферментов / Г. В. Полыгаліна, В. С. Чердниченко, Л. В. Римарева. — М.: ДеЛи принт, 2003. — 385 с.

7. *Hartree E. F.* Determination of protein: a modification of the Lowry method that gives a linear photometric response / E. F. Hartree // Anal. Biochem. — 1972. — Vol. 48, N 1. — P. 422-427.

8. *Духин С. С.* Электрофорез / С. С. Духин, Б. В. Дерягин. — М.: Наука, 1976. — 332 с.

УДК 615.355:577.152.34

I. I. Романовська, С. С. Декіна, Н. В. Мартинюк

ІММОБІЛІЗАЦІЯ ПРОТЕАЗИ С У БІОГЕЛЬ ЛАМІДАН

Досліджено вплив препарату ламідан на збереження активності при іммобілізації протеолітичних ферментів різного походження (папаїн, трипсин, терилітин, лужна протеаза, протеаза С). Методами SDS- і нативного електрофорезу вивчено кількісний склад білкових фракцій препарату протеази С, їх молекулярні маси й активність. Розроблено ефективний спосіб іммобілізації протеази С у біогель ламідан із кількісним включенням ферменту й отримано текстильні покриття пролонгованої дії з 95%-м збереженням протеолітичної активності.

Ключові слова: ранові покриття, ламідан, протеаза С, електрофорез, іммобілізація.

UDC 615.355:577.152.34

I. I. Romanovska, S. S. Dekina, N. V. Martynyuk

PROTEASE C IMMOBILIZATION IN BIOGEL LAMIDAN

The influence of Lamidan preparation on activity preservation with proteolytic enzymes of different origin (papain, trypsin, terrilytin, alkalint protease, protease C) immobilization was studied. Using the SDS- and native electrophoresis methods, the quantitative composition of protease C preparation fractions was investigated, their molecular masses and activity were determined. An effective method of protease C immobilization in biogel lamidan was developed, with quantitative entrapment of enzyme; the textile coatings with prolonged action and 95% retaining of proteolytic activity were obtained.

Key words: wound coatings, lamidan, protease C, electrophoresis, immobilization.

*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

УДК 616.98:578.825.12]-053.1

В. М. Запорожан, *акад. АМН України, д-р мед. наук, проф.*,

І. Л. Бабій, *д-р мед. наук, проф.*,

В. Г. Марічерда, *канд. мед. наук, доц.*,

М. В. Дубковська

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ

Одеський державний медичний університет

Важливість проблеми внутрішньоутробного інфікування плода визначається тим, що інфекції негативно впливають на перебіг вагітності, пологів, післяпологового періоду та є досить частою причиною перинатальної патології — інфекційних захворювань плода, вад розвитку, гіпотрофії [19; 25]. Цитомегаловірусна інфекція (ЦМВІ) належить до широко розповсюджених захворювань, про що свідчить наявність специфічних антитіл у середньому у 70–90 % дорослих [11; 17]. Серопозитивними до цитомегаловірусу (ЦМВ) у розвинутих країнах є від 50 до 90 % дорослих жінок. В Україні позитивними до ЦМВ є більше ніж 80 % жінок фертильного віку, серед вагітних жінок ЦМВІ виявляється приблизно у 50–85 % випадків. Доведено передачу інфекції від матері до плода (пренатальна, перинатальна чи постнатальна). Сучасні світові дані свідчать, що 0,5–2,5 % новонароджених інфіковані ЦМВ, від 10 до 35 % дітей інфікуються ЦМВ протягом першого року життя. Однак ця ситуація є найбільш небезпечною щодо внутрішньоутробної передачі інфекції плоду. Особливістю цієї інфекції є те, що вона може передаватися від матері до плода, навіть якщо мати була інфікована ба-

гато місяців і навіть років тому [13; 20; 24].

Первинне інфікування жінки під час вагітності або активація латентної інфекції в організмі збільшують потенційну небезпеку трансплацентарної передачі вірусу плоду. Вирішальною умовою для цього є зниження імунологічної реактивності організму. Оскільки вагітність є станом фізіологічного імунодефіциту, всі вагітні жінки — носії цитомегаловірусу — повинні бути зараховані до групи ризику внутрішньоутробного інфікування плода [3; 13].

Етіологія

Цитомегаловірус належить до сімейства герпес-вірусів, термолабільний, від інших представників цього сімейства відрізняється меншою швидкістю репродукції та здатністю спричинювати збільшення розмірів клітин. Віріон вкритий глікопротеїновою оболонкою, геном представлений двоспіральною ниткою ДНК, має слабку інтерферонпродукуючу активність і чутливість до деяких інтерферонів. Вірус має виражений тропізм до епітеліальних клітин, уражає лімфоцити, персистує у моноцитах і поліморфноядерних лейкоцитах, але особливо тропізм виражений щодо епітелію залоз, тому ура-

ження слинних залоз спостерігається майже у 100 % випадків. Основним джерелом інфекції є хворий на гостру чи латентну форму цитомегалії. Шляхи передачі інфекції — контактний, гемотрансфузійний і трансплацентарний. Факторами передачі інфекції є слина, сеча, слізна рідина, кров, вагінальний і цервікальний секрет, грудне молоко, сперма [1; 4].

Проникнення ЦМВ до ембріона і плода здійснюється різними шляхами. Головний шлях інфікування плода — трансплацентарний, виникає за наявності віремії у вагітної, коли вірус проникає в судинну систему плода з подальшою дисемінацією в його органах. Інший можливий шлях — висхідний, або трансцервікальний. Плід може аспірувати інфіковані навколоплідні води. У післяпологовому періоді дитина інфікується через материнське молоко, адже вірус виділяється з молоком [4; 13].

Дані вітчизняних і зарубіжних учених переконливо свідчать, що вірус цитомегалії є однією з найчастіших причин розвитку патології вагітності та плода. Що менший гестаційний вік плода під час інфікування, то більш генералізованим є процес і значніші ушкодження [5; 28]. Перинатальним інфекцій-

ним ураженням сприяє незрілість ендокринної й імунної систем плода, низька хемотаксична та фагоцитарна активність лейкоцитів. Ця інфекція є частою причиною смертності новонароджених, захворюваності у перинатальному періоді та віддалених уражень різних органів і систем [15].

Клінічні прояви

Природжена форма ЦМВІ є найбільш небезпечною. Від 40 до 50 % новонароджених від матерів, первинно уражених ЦМВ, мають природжену інфекцію, з них у 5–18 % наявні клінічні симптоми при народженні. Смертність дітей цієї групи досягає 30 %. Приблизно 80 % із тих, хто залишилися живими, мають серйозні неврологічні захворювання [2]. Більшість дітей, інфікованих внутрішньоутробно, не мають клінічних симптомів інфікування при народженні, але 10–15 % із них у майбутньому матимуть наслідки у вигляді затримки нервово-психічного розвитку, ураження органів зору та слухових дефектів. Найбільш складний випадок, коли ЦМВ інфікує плід до 12 тиж. вагітності, що призводить до розвитку тяжкої інфекції, яка стає причиною внутрішньоутробної загибелі плода (невиношування, спонтанні аборти, мертвонародження) [26]. Доведено, що ЦМВ стає причиною багатоводдя та фетоплацентарної недостатності. Якщо плід був заражений внутрішньоутробно у більш тривалий термін вагітності, то він може народитися з проявами природженої ЦМВІ, серед яких — недорозвинений головний мозок, водянка головного мозку, гепатит, жовтяниця, збільшення розмірів печінки та селезінки, пневмонія, серцеві вади [28].

Згідно з даними літератури, внутрішньоутробне інфікування вірусом цитомегалії у 17 % вагітних закінчується мертвонародженням, у 2,8 % розвивається цироз печінки, у 26,3 % — ураження ЦНС, у 7,3 % — ат-

резія жовчних проток, у 6 % — захворювання легенів; 28 % дітей мають генералізовану форму внутрішньоутробної ЦМВ-інфекції. В інших випадках природжена ЦМВІ проявляється до 2–5-го року життя дитини у вигляді психомоторних порушень, сліпоті, відставання розумового розвитку.

Цитомегаловірус здатний уражати різні структури внутрішнього вуха, є однією з головних причин втрати слуху у дітей. Ураження слуху простежується у 5–11 % інфікованих новонароджених і може бути одно- або двобічним. Однією з характерних ознак природженої ЦМВІ є інтерстиціальна пневмонія з залученням до процесу дрібних бронхів і бронхіол. Природжена форма цитомегалії негативно впливає на подальший нервово-психічний розвиток дитини. Мікроцефалія, що виявляється у 50–70 % із клінічними ознаками ЦМВ, вказує на можливість відстрочених неврологічних розладів, частота яких становить близько 80 %. Про затримку розумового розвитку свідчать неврологічні відхилення (гіпотонія, сонливість, судоми, слабкий смоктальний рефлекс), які виявляються протягом першого року життя [16].

Ураження головного мозку у дітей при ЦМВІ виникають у внутрішньоутробному періоді або після народження, рідше — у дітей старшого віку. Специфічний менінгоенцефаліт розвивається у 25 % випадків. Серед вад розвитку головного мозку трапляються мікроцефалія, мікрогірія, поренцефалія, голопрозенцефалія, внутрішня гідроцефалія [12; 14].

Неврологічні симптоми при ЦМВ-енцефаліті з'являються чи збільшуються приблизно на 2–4-й день життя. Притаманні загальнономозкові та вогнищеві ознаки ураження ЦНС — зниження рефлексів у новонародженого, м'язова гіпо- чи гіпертонія, судоми, косоокість, пірамідні ознаки, геміпарези, порушення свідомості. Морфологіч-

ні зміни ЦНС характеризуються розвитком гранулематозного чи гранулематозно-некротичного менінгоенцефаліту [23].

Як наслідок перенесеного ЦМВ-енцефаліту, у 40–90 % дітей розвиваються тяжкі неврологічні дефекти у вигляді розумової та фізичної відсталості, епілепсії, гідроцефалії, сенсорно-невральної глухоти, атрофії зорових нервів, хоріоретиніту. У більш легких випадках у 15–20 % дітей визначаються кохлеарні та вестибулярні порушення. Зниження слуху прогресує на 2–3-му році життя [4; 22].

Діагностика

У першу чергу необхідно звернути увагу на специфічний анамнез матері: обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез, перенесені у період вагітності мононуклеозоподібні захворювання, позитивна сероконверсія, а також виявлення клінічних ознак, які можуть вказувати на природжену ЦМВІ: недоношеність, затримка внутрішньоутробного розвитку, жовтяниця, гепатоспленомегалія, наявність неврологічних розладів, геморагічний синдром. З метою раннього виявлення групи ризику при встановленому ЦМВ-інфікуванні плода запропоновано визначити титр вірусу в амніотичній рідині кількісним методом полімеразної ланцюгової реакції. Як метод пренатальної діагностики внутрішньоутробної ЦМВІ рекомендується амніоцентез і дослідження навколоплідних вод [20].

Діагностика природженої ЦМВІ дуже складна. Обов'язково слід звертати увагу на наявність верифікованої ЦМВІ у матері, ознаки природженого енцефаліту, гепатиту, затримку внутрішньоутробного розвитку плода [6; 7].

Визначення діагнозу обов'язково має базуватися на даних лабораторного обстеження. Для діагностики ЦМВІ використовуються цитологічний, серологічний, молекулярно-біологіч-

ний і вірусологічний методи досліджень. Цитологічна діагностика ґрунтується на виявленні у різних біоптатах цитомегалічних клітин, у яких формується велике включення, що значно збільшує їх розміри. Утворення цитомегалічних клітин характерне тільки для ЦМВ, а їх виявлення має велике діагностичне значення. Характерне виявлення ЦМВ-інфікованих клітин типу «совине око» в зразках сечі, слини, молока й інших біоматеріалах після їх забарвлення за Романовським — Гімзою [19; 26].

Але основні методи діагностики ЦМВІ в сучасній перинатології — серологічні, вірусологічні та метод полімеразної ланцюгової реакції. Виділення вірусу — найбільш надійний доказ наявності ЦМВІ. Матеріал слід брати протягом 3–7 днів після народження, за даними інших авторів — протягом 3–4 тиж. Матеріалом може бути будь-яка біологічна рідина чи тканина — слина, сеча, епітелій ротоглотки, спинномозкова рідина, лімфоцити новонародженого. Доказом внутрішньоутробної ЦМВІ є виділення ЦМВ або ЦМВ-антигену в перші 2–4 тиж. життя [24].

Серологічні методи досліджень ЦМВІ спрямовані на виявлення специфічних антитіл різних класів до антигенів вірусу — імуноферментний аналіз (ІФА), enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), лантанідний імуноферментний аналіз (ЛІФА). Маркерами імунної відповіді на ЦМВ є анти-ЦМВ IgG й анти-ЦМВ IgM. Титри антитіл у дітей протягом першого місяця життя, які менші або дорівнюють материнським, відображають пасивну передачу антитіл від матері до дитини. Переважання в 4 і більше разів IgG дитини над материнськими свідчить про активну ЦМВІ у новонародженого. При визначенні специфічних антитіл у сироватці крові плода та новонародженого має значення виявлення маркерів активної ін-

фекції (IgM та IgA), які вказують на самостійну реакцію плода та новонародженого на інфекцію. В інфікованих новонароджених специфічні IgM визначаються дуже рідко, їх детекція стає можливою лише через місяць та пізніше. Метод визначення авідності анти-ЦМВ антитіл дозволяє виявити поточну чи нещодавно перенесену інфекцію. Про наявність первинної інфекції у матері свідчить наявність антитіл класу M і низькоавідних антитіл класу G [18].

Із молекулярно-біологічних методів використовується реакція ДНК-гібридизації та ланцюгова полімеразна реакція. За допомогою ДНК-гібридизації можна визначити навіть одну молекулу ДНК ЦМВ [27]. Ланцюгова полімеразна реакція — метод ампліфікації *in vitro*, за допомогою якого можна виділити та розмножити будь-який відрізок геному вірусу [15]. Особливо актуальна для діагностики ЦМВІ сучасна модифікація ПЛР у режимі реального часу (real-time PCR), яка дозволяє не тільки ідентифікувати вірус, але й визначити стартову кількість збудника в пробі. Це важливо для моніторингу перебігу захворювання й ефективності лікування [9; 21; 28].

Через складність діагностики ЦМВІ часто доводиться мати справу з наслідками шкідливого впливу цієї інфекції, які, як ми знаємо, тяжкі для самої вагітної, новонародженого та мають серйозні наслідки для дитини в майбутньому. Саме тому постає дуже важливе питання забезпечення ранньої перинатальної та перинатальної діагностики ЦМВІ, проведення необхідних лікувально-профілактичних заходів, за допомогою яких можна було б запобігти розвитку тяжких ускладнень.

Лікування

Лікування ЦМВІ можливе завдяки застосуванню в клінічній практиці антивірусних препаратів, таких як ганцикловір,

фоскарнет, ацикловір [13]. Але протівірусна терапія не забезпечує повної елімінації вірусу цитомегалії, не є досить ефективною, адже може реалізуватися лише у фазі реплікації вірусу. Крім того, протівірусні препарати досить токсичні та не застосовуються для лікування неонатальної ЦМВІ. Найбільш перспективними в лікуванні вагітних і новонароджених дітей є препарати на основі анти-ЦМВ-глобулінів (протицитомегаловірусний гаммаглобулін) [8; 15].

Залишається важливим питання щодо годування материнським молоком новонароджених від матерів із підтвердженою ЦМВІ. Вірус цитомегалії термолабільний, тому деякі автори пропонують проводити пастеризацію молока перед годуванням. Інші, навпаки, стверджують, що ризик зараження новонароджених від матерів із гострою чи загостренням хронічної інфекції становить близько 60 %, тому годування слід заборонити [8; 10; 29].

У зв'язку з широким розповсюдженням ЦМВІ, її важливим значенням у структурі перинатальної та дитячої захворюваності та смертності, складністю детекції вірусу та невеликою ефективністю лікувальних заходів стає необхідним визначення патогенетичних особливостей внутрішньоутробної ЦМВІ, пошук і обґрунтування нових підходів до діагностики та лікування цієї патології, створення профілактичних заходів. Через відсутність у літературі чітких даних щодо інфікованості дітей і дорослого населення України ЦМВІ необхідно більш детально вивчення цієї проблеми.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гурженко Ю. М. Цитомегаловірус. Епідеміологія, етіологія, клініка, діагностика, значення в репродуктології, лікування і профілактика / Ю. М. Гурженко, А. Е. Нагорний // Здоров'я людини. — 2008. — № 3. — С. 155-160.
2. Крючко Д. С. Кардиальные проявления цитомегаловирусной инфек-

- ци у новороджених / Д. С. Крючко // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2006. — № 4. — С. 15-19.
3. *Кудашов Н. И.* Цитомегаловирусная инфекция у новорожденных / Н. И. Кудашов // Лечащий врач. — 2006. — № 3. — С. 73-76.
 4. *Некоторые* инфекции TORCH-комплекса / Е. В. Екимова, С. М. Муллабаева, М. Л. Алексеева [и др.] // Проблемы репродукции. — 2007. — Т. 13, № 4. — С. 12-20.
 5. *Орехов К. В.* Врожденная цитомегаловирусная инфекция / К. В. Орехов, М. В. Голубева, Л. Ю. Барычева // Детские инфекции. — 2004. — № 1. — С. 49-55.
 6. *Пустотина О. А.* Диагностика внутриутробной инфекции (компоненты послета и амниотической жидкости) / О. А. Пустотина, Н. И. Бубнова // Акушерство и гинекология. — 1999. — № 4. — С. 3-5.
 7. *Радзинский В. Е.* TORCH-комплекс и его роль в перинатологии / В. Е. Радзинский, М. Б. Чистякова // Акушерство и гинекология. — 1992. — № 8-12. — С. 4-7.
 8. *Сидорова И. С.* Внутриутробные инфекции: хламидиоз, микоплазмоз, герпес, цитомегаловирус / И. С. Сидорова, И. Н. Черниенко // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 1998. — № 3. — С. 7-13.
 9. *Чернышова Л. И.* Цитомегаловирусная инфекция / Л. И. Чернышова // Сучасні інфекції. — 1999. — № 2. — С. 52-54.
 10. *Сравнительная* характеристика лабораторных методов диагностики инфекционной патологии в клинической практике / О. В. Москалец, А. Е. Машков, Е. З. Друзюк [и др.] // Педиатрия. — 2006. — № 5. — С. 33-35.
 11. *Внутришньоутробні* інфекції: епідеміологія, клініка, діагностика та сучасні принципи терапії цитомегалії та токсоплазмозу / Ю. П. Ткаченко, Г. О. Леженко, О. М. Гиря, А. В. Каменщик. — Запоріжжя, 2005. — 48 с.
 12. *Глей А. І.* Цитомегаловірусна інфекція / А. І. Глей // Therapia (Український медичний вісник). — 2007. — № 4. — С. 26-28.
 13. *Корчинська О. О.* Проблемні питання цитомегаловірусної інфекції у сучасній перинатології / О. О. Корчинська // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2008. — № 3. — С. 106-110.
 14. *Перинатальні* аспекти цитомегаловірусної інфекції / О. І. Хлібовська, А. В. Бойчук, В. І. Коптах, В. С. Шадріна // Інфекційні хвороби. — 2007. — № 2. — С. 21-23.
 15. *Смілянська М. В.* Лабораторна діагностика цитомегаловірусної інфекції / М. В. Смілянська // Інфекційні хвороби. — 1998. — № 2. — С. 50-52.
 16. *Толкач С. М.* Вплив цитомегаловірусної та герпетичної інфекції на перебіг вагітності, пологів, стан плода та новонародженого / С. М. Толкач, С. П. Писарева, К. В. Куришук // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2001. — № 4. — С. 136-139.
 17. *Ходак Л. А.* Сучасні погляди на герпесвірусні інфекції / Л. А. Ходак // Інфекційні хвороби. — 1997. — № 4. — С. 42-44.
 18. *Усачова О. В.* Підходи до диференційної діагностики вродженої та набутої цитомегаловірусної інфекції у дітей першого року життя / О. В. Усачова // Інфекційні хвороби. — 2007. — № 3. — С. 58-60.
 19. *Тетерін В. В.* Стан внутрішньоутробного плода у вагітних з цитомегаловірусною інфекцією / В. В. Тетерін, Г. О. Гребініченко // Акушерство та гінекологія. — 2001. — № 3. — С. 89-92.
 20. *A serological* strategy for detecting neonates at risk for congenital cytomegalovirus infection / A. Naessens, A. Casteels, L. Decatte, W. Foulon // J. Pediatr. — 2005. — Vol. 146, N 2. — P. 194-197.
 21. *Prenatal* indicators of congenital cytomegalovirus infection / T. Lazzarotto, S. Varani, R. Guerra [et al.] // J. Pediatr. — 2000. — Vol. 136. — P. 125-132.
 22. *Lombardi G.* Congenital cytomegalovirus infection / G. Lombardi, M. Stronati // Minerva Pediatr. — 2005. — N 57 (5). — P. 213-227.
 23. *Morris D. R.* Symptomatic congenital cytomegalovirus infection after maternal recurrent infection / D. R. Morris // Pediatr. Infect. Dis. J. — 1994. — Vol. 13, N 1. — P. 61-64.
 24. *Neonatal* Cytomegalovirus and Risk of Sequelae in Symptomatic and Asymptomatic Congenitally Infected Newborns / M. Lanari, T. Lazzarotto, V. Venturi [et al.] // Pediatrics. — 2006. — Vol. 117, N 1. — P. 76-83.
 25. *Numazaki K.* Cytomegalovirus routes of transmission and their clinical significance / K. Numazaki // Nippon Rinsho-Japanese J. of Clin. Med. — 1998. — Vol. 56, N 1. — P. 179-183.
 26. *Pattern* of the Epitope-Specific IgG Response Against CMV in PCR Positive and Negative Samples // The 2nd IAS Conference of the Pathogenesis and Treatment. — Paris, 2003.
 27. *Prenatal* diagnosis of cytomegalovirus infection / T. Lazzarotto, B. Guerra, S. Varani [et al.] // J. Clin. Microbiol. — 1998. — Vol. 36. — P. 3540-3548.
 28. *Rayner B. D.* Cytomegalovirus infection pregnancy / B. D. Rayner // Semin. Perinat. — 1993. — Vol. 17. — P. 394-402.
 29. *Transmission* of cytomegalovirus to preterm infants through breast milk / M. Vochen, K. Hamprecht, G. Jahn, C. Speer // Pediatr. Infectious Disease J. — 1998. — Vol. 17, N 1. — P. 53-58.

УДК 616.98:578.825.12]-053.1
 В. М. Запорожан, І. Л. Бабій, В. Г. Марічереда, М. В. Дубковська

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ

Цитомегаловірусна інфекція — одна з найактуальніших внутрішньоутробних інфекцій у педіатрії. Сьогодні вроджена форма цитомегалії є найчастішою причиною фетонеопатії, що є значною проблемою через можливість реалізації генералізованого процесу, вад розвитку і потенційного ризику розвитку хронічної патології. У статті проаналізовано дані щодо розповсюдження, клінічної симптоматики і діагностики цитомегаловірусної інфекції на сучасному етапі.

Ключові слова: цитомегаловірусна інфекція, діти, нервово-психічний розвиток, перинатальна діагностика.

UDC 616.98:578.825.12]-053.1
 V. M. Zaporozhan, I. L. Babiy, V. G. Marichereda, M. V. Dubkovska

ACTUAL QUESTIONS OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN CHILDREN

Cytomegalovirus infection is one of the most important infections in pediatrics. Today congenital cytomegalovirus is a frequent reason of fetal damages leading to general infectious process, birth defects and risk of chronic pathology. Modern data on incidence, clinical symptoms and diagnostic methods of cytomegalovirus infection were analysed in the article.

Key words: cytomegalovirus infection, children, neuropsychic development, perinatal diagnosis.

ОСОБЛИВОСТІ ВЕГЕТАТИВНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ХВОРИХ З АПОПЛЕКСІЄЮ ЯЄЧНИКА

Одеський державний медичний університет,

**Військово-медичний клінічний центр Південного регіону, Одеса*

У галузі невідкладної гінекології значне місце за частотою реєстрації посідають випадки внутрішньоорганичних та/або внутрішньочеревних крововиливів, які відбуваються у жінок внаслідок апоплексії яєчника (АЯ) [1; 4]. Інтерес до вказаної категорії жінок викликає виключно клінічний аспект захворювання. Більша кількість випадків яєчникових кровотеч припиняються та лікуються консервативно. Оперативного лікування потребують хворі з неприпиненою яєчникомовою кровотечею та клінічні випадки, які супроводжуються великим за об'ємом гемоперитонеумом [1; 4].

При цьому слід звернути увагу на таку клінічну особливість: критичність об'єму крововтрати та рівень вільної рідини, яка нагромаджується в Дугласовому просторі, не завжди має позитивну кореляцію з суб'єктивною поведінкою пацієнток, що є безперечно важливим упродовж діагностичного етапу. Відомі випадки, коли жінки зі значним об'ємом крові в малому тазі (500 мл і більше) суб'єктивно відчували себе задовільно та не пред'являли значних скарг. Лише досвід фахівців і використання усього спектра діагностичних заходів (УЗД, клінічні та лабораторні дані) дозволили встановити вірний діагноз і призначити адекватне лікування. І, навпаки, є категорія жінок, які, навіть при мінімальній інтраабдомінальній кровотечі, мають дуже виражений больовий синдром та інші ознаки «гострого» живота, що помилково вказують на наявність значної внутрішньочеревної катастрофи.

Звичайно, йдеться про різні варіанти психофізіологічної особливості людини, різні ступені вегетативної регуляції гомеостазу та, насамперед, про переважання в поведінці окремих жінок симпатичної або парасимпатичної ланки регуляції, на підставі чого створюється власний психофізіологічний темперамент пацієнток.

Мета роботи — вивчення стану вегетативної регуляції в організмі жінок, які перенесли апоплексію яєчника, залежно від об'єму внутрішньочеревної крововтрати.

Матеріали та методи дослідження

Робота будується на ретроспективному аналізі основних клінічних симптомів у 60 пацієнток із клініко-морфологічним діагнозом «апоплексія яєчника», що перебували під спостереженням на базі кафедри акушерства і гінекології № 1 ОдМУ в клініці гінекології Військово-медичного клінічного центру Південного регіону (ВМКЦ ПР).

Вік спостережуваних хворих варіював від 17 до 45 років (у середньому — 29,5 роки). Залежно від об'єму внутрішньочеревної кровотечі, хворі були поділені на 3 групи (по 20 пацієнток у кожній групі): у I групу ввійшли пацієнтки, об'єм внутрішньочеревної крововиливу в яких не перевищував 150 мл; у II групу — жінки з об'ємом гемоперитонеуму від 150 до 500 мл; у III групу — хворі, об'єм крововиливу в яких перевищував 500 мл. Контрольну групу спостереження утворили 20 здорових жінок віком від 17 до 45 років, які проходили диспансеризацію в ВМКЦ ПР.

З метою визначення тяжкості стану і тактики ведення хворих усім пацієнткам виконували загальний аналіз крові і, по можливості, ультразвукове дослідження на апараті АЛОКА-1100 і SA-8000 SE вагінальним і трансабдомінальним датчиками. Аналіз висунутих скарг проводили з урахуванням основних описаних у літературі клінічних симптомів. Усім пацієнткам виконували лапароскопічне втручання за загальноприйнятою методикою під ендотрахеальним наркозом із використанням моно- та біполярної електрохірургічної техніки [3].

Функціональний стан вегетативної регуляції внутрішніх функцій оцінювали не раніше ніж через два тижні після виконаного оперативного втручання за такими методиками: визначали тонус спокою (за опитувальником Вейна, а також шляхом визначення вегетативного індексу Кердо (ВІК) [2; 5]; реактивність серцево-судинної системи за низкою функціональних проб (око-серцевою, синокаротидною та холодовою пробою); оцінювали дисбаланс активності симпатичної та парасимпатичної ланки вегетативної регуляції.

Вегетативний індекс Кердо, який є інтегративним показником стану серцево-судинної системи, характеризує співвідношення симпатичних і парасимпатичних впливів на серцево-судинну систему, його визначали за формулою:

$$\text{ВІК} = (1 - d/p) \cdot 100,$$

де d — діастолічний артеріальний тиск (ДАТ, мм рт. ст.); p — частота серцевих скорочень (ЧСС) за 1 хв.

Отримані дані ми інтерпретували таким чином: $ВІК = 0 \rightarrow$ триває рівновага симпатичних і парасимпатичних впливів на серцево-судинну систему, що характеризується як *ейтонія*; $ВІК > 0 \rightarrow$ відмічається перевага симпатичних нервових впливів, що характеризується як *симпатикотонія*; $ВІК < 0 \rightarrow$ відмічається перевага парасимпатичних нервових впливів, що характеризується як *парасимпатикотонія* [5].

Окосерцевий рефлекс (проба Ашнера) визначали таким чином: нормальне сповільнення ЧСС — нормальна вегетативна реактивність; сильне сповільнення ЧСС — підвищена вегетативна реактивність (парасимпатична, вагальна реакція); слабке сповільнення — знижена вегетативна реактивність; відсутність сповільнення — збочена вегетативна реактивність (симпатична реакція).

Синокаротидний рефлекс перевіряли за стандартною методикою [2]. У здорових осіб відбувалися нормальні зміни ЧСС, тобто це свідчило про нормальну вегетативну реактивність. Значення, які були отримані вищими за нормальні, свідчать про підвищену вегетативну реактивність, тобто про підсилення парасимпатичної або про недостатність симпатичної реактивності. При отриманні нижчих за нормальні величини даних робили висновок про зниження вегетативної реактивності. Підсилення ЧСС свідчить про збочення реакції.

При проведенні холодової проби визначали зміни АТ і ЧСС на холододовий подразник [2].

Усі отримані дані були оброблені за допомогою загальноприйнятих у медико-біологічних дослідженнях параметричних і непараметричних методів статистичного аналізу.

Результати дослідження та їх обговорення

Провідним клінічним симптомом при яєчниковій крово-

течі є тазовий біль. Інтенсивний гострий біль частіше виявлявся у прооперованих пацієток I групи. У 15 (75,0 %) пацієток II і III груп напад болю виникав у другій фазі менструального циклу, а серед 14 (70,0 %) хворих I групи захворювання розвивалося в середині менструального циклу. Для пацієток I групи з вираженим больовим синдромом — 16 (80,0 %) жінок — було характерне раннє звертання по медичну допомогу в стаціонар (протягом перших 2 год від початку нападу). Для 10 (50,0 %) хворих I групи (з незначним гемоперитонеумом) була характерна іррадіація болю у поперекову ділянку. У 7 (35,0 %) жінок відмічалася іррадіація болю в пряму кишку. При звертанні по медичну допомогу загальний стан усіх жінок I групи був розцінений як задовільний. Середні показники гемодинаміки і червоної крові у пацієток цієї групи були такими: пульс — (72 ± 8) за 1 хв, систолічний артеріальний тиск (САТ) — (124 ± 6) за 1 хв, ДАТ — (70 ± 8) за 1 хв, гемоглобін — (121 ± 16) г/л.

Відповідно до отриманих даних, у пацієток II групи на перший план також виходять скарги, пов'язані з больовим синдромом. У жінок цієї групи больовий синдром був менш інтенсивний, але мав стійкий характер і не змінювався з часом. Більше половини цих хворих відзначали стійку іррадіацію болю в пряму кишку та промежину. Стан хворих частіше розцінювався як задовільний через відсутність видимих гемодинамічних порушень і змін у червоній крові: пульс — (86 ± 8) за 1 хв, САТ — (122 ± 6) за 1 хв, ДАТ — (68 ± 8) за 1 хв, гемоглобін — (118 ± 16) г/л.

Стан хворих III групи розцінювався як задовільний лише у 4 (20,0 %) пацієток, у 6 (30,0 %) осіб — середньої тяжкості й у 10 (50,0 %) — тяжкий. Середні показники гемодинаміки та червоної крові у хворих III гру-

пи були такими: пульс — (104 ± 8) за 1 хв, САТ — (87 ± 6) за 1 хв, ДАТ — (68 ± 8) за 1 хв, гемоглобін — (74 ± 12) г/л. При пальпації у всіх жінок відмічалася болючість різної інтенсивності в нижніх і верхніх відділах живота, в 15 (75,0 %) спостереженнях — позитивні симптоми подразнення очеревини. У 12 (60,0 %) пацієток спостерігався позитивний симптом Куленкампа — болючість при пальпації на фоні відсутності напруження м'язів передньої черевної стінки.

За нашими даними, у 8 (40,0 %) пацієток із великою внутрішньочеревною крововтратою головною скаргою було погіршення загального стану, запаморочення та втрата свідомості. Ці пацієтки суб'єктивно оцінювали тазовий біль як незначний за інтенсивністю. А в одному випадку гемоперитонеум об'ємом більше 500 мл був виявлений під час проведення діагностичної лапароскопії. Виявлена на доопераційному діагностичному етапі, під час УЗД, вільна рідина у черевній порожнині через задовільний стан хворої та наявність стабільної гемодинаміки була розцінена як асцитична.

При дослідженні функціонального стану вегетативної регуляції внутрішніх функцій у контрольній групі практично здорових осіб ВІК дорівнював $(-0,9 \pm 0,1)$ од., величина проби Ашнера становила $(-3,9 \pm 0,5)$ од., показники синокаротидної проби (СКП) дорівнювали $(3,9 \pm 0,5)$ од. (табл. 1). У жінок I групи з незначним об'ємом гемоперитонеуму показники ВІК становили $(-2,4 \pm 0,3)$ од., величина проби Ашнера дорівнювала $(-3,6 \pm 0,9)$ од., показники СКП — $(5,3 \pm 0,5)$ од., що на 36 % перевищувало відповідні значення при контрольних спостереженнях ($P < 0,05$). У жінок II групи з помірним об'ємом вільної рідини в малому тазі показники ВІК у 19 разів перевищували відповідні дані при контрольних спостереженнях і дорівнювали

(-17,3±2,1) од. (P<0,01). Показники проби Ашнера не відрізнялися суттєво від контрольних даних, а величина СКП набула негативного значення — (-3,9±0,4) од. (P<0,01). При цьому чітко видно, що показники ВІК і СКП у жінок I та II груп мають суттєві відмінності. При аналогічному дослідженні у жінок III групи було виявлено

суттєво менші показники ВІК (P<0,05) та СКП (P<0,01) порівняно з відповідними контрольними показниками. При цьому також очевидними були відмінності досліджуваних показників у жінок груп спостереження (див. табл. 1).

Показники холодової проби, які висвітлюють симпатичні впливи на серце, суттєво відрізняються в обстежених пацієнток I групи з незначною крововтратою порівняно з аналогічними показниками у практично здорових осіб (табл. 2). Частота серцевих скорочень і величина систолічного АТ (в обох випадках P<0,05) значно перевищували відповідні дані при контрольних спостереженнях. У пацієнток II та III груп усі досліджувані показники не відрізнялися порівняно з контрольними даними, проте були зареєстровані певні міжгрупові відмінності (див. табл. 2).

Дані щодо певного дисбалансу реактивності симпатичного та парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи (ВНС) наведені в табл. 3. Видно, що в більшості жінок I групи відбувається зменшення реактивності парасимпатичного відділу вегетативної регуляції за рахунок активації її симпатичної ланки (P<0,05). Зворотний ефект — зниження реактивності симпатичного відділу вегетативної регуляції за рахунок активації парасимпатичного відділу — чітко простежується у жінок II групи (P<0,05). У цьому сенсі звертає на себе увагу, що серед жінок III групи порівняно з аналогічними даними у жінок II групи більша кількість осіб зі зниженням парасимпатичної та підвищенням симпатичної реактивності (P<0,05).

Отримані дані свідчать про наявність особливостей вегетативного забезпечення регуляторних процесів, а також вегетативної реактивності організму в пацієнток з АЯ з різним

Таблиця 1
Стан тонузу спокою та реактивності серцево-судинної системи у пацієнток із апоплексією яєчника, n=20

Група хворих	Вегетативний індекс Кердо	Проба Ашнера	Синокаротидна проба
Контроль	-0,9±0,1	-3,9±0,5	3,9±0,5
1-ша	-2,4±0,3	-3,6±0,4	5,3±0,5#
2-га	-17,3±2,1** P ₂₋₃ <0,01	-3,5±0,6 P ₂₋₃ >0,05	-3,9±0,4** P ₂₋₃ <0,001
3-тя	-6,5±0,7* P ₂₋₃ <0,05 P ₃₋₄ <0,05	-4,1±1,2 P ₃₋₃ <0,05 P ₃₋₄ >0,05	-0,8±0,2** P ₂₋₃ <0,01 P ₃₋₄ <0,01

Примітка. # — P<0,05 (критерій Kruskal — Wallis); * — P<0,05; ** — P<0,01; *** — P<0,001 — вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними даними при контрольних спостереженнях (АНОВА-критерій). У табл. 1–3: суттєві розбіжності визначалися за допомогою АНОВА-критерію.

Таблиця 2
Показники холодової проби у пацієнток з апоплексією яєчника, n=20

Група хворих	Холодова проба, показники		
	Зміни ЧСС	Зміни систолічного АТ	Зміни діастолічного АТ
Контроль	16,9±0,9	16,8±1,0	16,1±1,0
1-ша	21,5±1,2*	21,6±1,1*	19,6±1,2
2-га	17,2±0,8 P ₂₋₃ <0,05	18,6±0,8 P ₂₋₃ >0,05	17,8±0,9 P ₂₋₃ >0,05
3-тя	17,3±1,1 P ₂₋₄ >0,05 P ₃₋₄ >0,05	16,2±1,2 P ₂₋₄ >0,05 P ₃₋₄ <0,05	19,1±1,0 P ₂₋₄ >0,05 P ₃₋₄ >0,05

Примітка. * — P<0,05 — вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними даними при контрольних спостереженнях (АНОВА-критерій).

Таблиця 3
Зміни балансу реактивності симпатичного та парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи у пацієнток із апоплексією яєчника

Групи хворих	Парасимпатична реактивність, %				Симпатична реактивність, %			
	Нормальна	Знижена	Спотворена	Підвищена	Нормальна	Знижена	Спотворена	Підвищена
Контроль	9	6	0	5	13	2	0	5
1-ша	5	12*	1	2	6	2	1	11*
2-га	7	2	0	11*	5*	12*	1	2
3-тя	5	6 P ₃₋₄ <0,05	0	9*	5*	6* P ₃₋₄ <0,01	1	8 P ₃₋₄ <0,05

об'ємом внутрішньочеревної кровотечі. Виявлено переважання симпатичного відділу ВНС у прооперованих жінок з незначним об'ємом яєчникової кровотечі — симпатикотонію, що проявляється за даними ВІК, проби Ашнера, СКП і холодової проби. У хворих цієї групи реєструється виснаження активності парасимпатичної ланки вегетативного забезпечення. У цілому, отримані дані у пацієнток II та III груп мають ідентичну спрямованість і практично не відрізняються від показників у жінок контрольної групи. Проте у пацієнток III групи наявна тенденція до активації симпатичної ланки регуляції, що пов'язано з більшим стресорним впливом масивної внутрішньочеревної кровотечі.

Дослідження взаємозалежності вегетативної регуляції організму та об'єму внутрішньо-абдомінальної кровотрати у жінок при АЯ не може бути самоціллю клінічних спостережень, проте переважання певної ланки ВНС (симпатичної

або парасимпатичної) в регуляторному гомеостазі пацієнтки може вплинути на клінічний перебіг захворювання.

Висновки

Таким чином, певні особливості вегетативної регуляції організму жінок впливають на клінічний перебіг гострого гінекологічного захворювання, яким є АЯ. Переважання симпатичного відділу ВНС спричинює бурхливі, емоційні скарги у жінок з незначним об'ємом яєчникової кровотечі, що помилково трактується як наявність значної внутрішньочеревної катастрофи та спонукає до активної хірургічної тактики. З другого боку, переважання парасимпатичного відділу вегетативної регуляції, може бути причиною більш пізнього звертання жінки з АЯ по медичну допомогу та нагромадження значного об'єму крові у черевній порожнині. Урахування дисбалансу вегетативної регуляції при комплексному обстеженні хворих із крововиливами яєчникової етіоло-

гії дозволить додатково покращити діагностику клінічних форм АЯ, зменшити кількість оперативних втручань при мінімальній і зупиненій кровотечі, а також врахувати можливість випадків масивного гемоперитонеуму зі стертою клінічною симптоматикою у пацієнток із парасимпатикотонією.

ЛІТЕРАТУРА

1. Айламазян Э. К. Неотложная помощь при экстренных состояниях в гинекологии / Э. К. Айламазян, И. Т. Рябцева. — Н. Новгород : НГМА, 1997. — 30 с.
2. Вейн А. М. Заболевания вегетативной нервной системы / А. М. Вейн. — М. : Медицина, 1991. — 624 с.
3. Кулаков В. И. Оперативная гинекология / В. И. Кулаков. — М. : Медицина, 1990. — 464 с.
4. Невідкладні стани в акушерстві та гінекології / Г. К. Степанківська, Б. М. Венцківський, Л. В. Тимошенко [та ін.] ; за ред. Г. К. Степанківської, Б. М. Венцківського. — К. : Здоров'я, 2000. — 672 с.
5. Методы исследования вегетативных функций при изучении надсегментарных систем мозга : метод. рекомендации / сост. А. Д. Соловьева. — М., 1980. — 24 с.

УДК 618.14-002-08:615.849

І. З. Гладчук, О. Я. Назаренко, Р. С. Вастьянов

ОСОБЛИВОСТІ ВЕГЕТАТИВНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ХВОРИХ З АПОПЛЕКСІЄЮ ЯЄЧНИКА

У роботі досліджуються особливості вегетативної регуляції в організмі жінок, які перенесли апоплексію яєчника (АЯ) з різним об'ємом внутрішньочеревної кровотрати. Залежно від об'єму гемоперитонеуму, пацієнтки були поділені на 3 групи: I групу становили пацієнтки, об'єм внутрішньочеревної крововиливу в яких не перевищував 150 мл; II групу — жінки з об'ємом гемоперитонеуму від 150 до 500 мл; у III групу увійшли хворі, об'єм крововиливу в яких перевищував 500 мл. Контрольна група — 20 здорових жінок віком від 17 до 45 років. Отримані дані свідчать про наявність особливостей вегетативного забезпечення регуляторних процесів, а також вегетативної реактивності організму у пацієнток з АЯ з різним об'ємом внутрішньочеревної кровотечі. Урахування дисбалансу вегетативної регуляції при комплексному обстеженні хворих із крововиливами яєчникової етіології дозволить додатково покращити діагностику клінічних форм АЯ.

Ключові слова: апоплексія яєчника, вегетативна реактивність, симпатична регуляція, парасимпатична регуляція, дисбаланс, діагностика.

UDC 618.14-002-08:615.849

I. Z. Gladchuk, O. Ya. Nazarenko, R. S. Vastyanov

PECULIARITIES OF VEGETATIVE REGULATION IN WOMEN WITH OVARIAN APOPLEXY

The article describes vegetative regulation peculiarities in women suffering from ovarian apoplexy (OA) in dependence with intraperitoneal bleeding volume. All patients were divided into 3 groups in dependence on haemoperitoneum volume: the 1st group women had intraperitoneal bleeding volume less than 150 ml; the 2nd group women had haemoperitoneum volume from 150 to 500 ml; the 3rd group women had blood loss over 500 ml. Control group consisted of 20 healthy women aged from 17 till 45. The data obtained showed the peculiarities of regulatory processes vegetative supply as well as vegetative reactivity in OA patients with different volume of intraperitoneal bleeding.

Vegetative regulation imbalance investigation during the complex observation of women with ovarian bleeding has to improve additionally diagnosis of OA clinical forms.

Key words: ovarian apoplexy, vegetative reactivity, sympathetic regulation, parasympathetic regulation, imbalance, diagnosis.

Ю. І. Губський¹, чл.-кор. АМН України, д-р мед. наук, проф.,О. В. Вельчинська¹, канд. хім. наук, доц.,Н. І. Шарикіна², д-р мед. наук, проф.,Е. О. Коваленко³, д-р біол. наук

ХІМІЧНІ МОДИФІКАЦІЇ МОЛЕКУЛИ 6-МЕТИЛУРАЦИЛУ ТА ПРОТИПУХЛИННА АКТИВНІСТЬ ЙОГО НОВИХ ПОХІДНИХ

¹Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ,²Інститут фармакології та токсикології АМН України, Київ,³Інститут мікробіології і вірусології ім. Д. К. Заболотного НАН України, Київ

Вступ

Пошуки шляхів елімінації пухлинних клітин із множинною лікарською стійкістю є сьогодні цілком закономірними. Сучасні імунотерапевтичні агенти впливають як на пухлину, так і на різні регуляторні системи організму (в тому числі й на імунну систему) і призводять до протипухлинного ефекту.

Важливою є розробка сучасних лікарських засобів, що сприяють захисту організму людини від шкідливого впливу факторів навколишнього середовища.

Одним із перспективних шляхів пошуку засобів лікування пухлинної хвороби є створення нових антиметаболітів піримідинового обміну, здатних впливати на структуру та функції нуклеїнових кислот. Наявність цих речовин в організмі людини й обумовила актуальність дослідження їхньої ролі у фізіології макроорганізму. Вивчається також використання малих активних молекул для фармакопейних форм медичних біологічних препаратів з метою інгібіції пухлинного росту [1].

Кількість досліджень у напрямку синтезу нових похідних 5- або 6-заміщених урацилів, вивчення їхньої біологічної активності збільшується [2–5].

Експериментально встановлено, що деякі сполуки — похідні піримідину (метилурацил, пентоксил та інші) проявляють анаболічну й антиката-

болічну активність. Ці препарати прискорюють процеси клітинної регенерації, сприяють загоєнню ран, стимулюють клітинні та гуморальні фактори імунітету. Так, відомий лікарський засіб «Метилурацил» проявляє протизапальну дію, є стимулятором лейкопоезу [6].

Модифікація молекул 5(6)-заміщених урацилів за допомогою введення галоген(фтор)-вмісних фармакофорів призводить до підвищення їх розчинності в ліпідах і робить лікарські засоби ефективнішими у зв'язку з легкістю їх транспорту в організмі, а також наближає їх за хімічною будовою до відомого протипухлинного препарату 5-фторурацилу [7]. Метод введення фармакофорних груп у молекули був досліджений нами на молекулах поліфторвмісних ацетиленових спиртів, заміщених піримідинів [8]. Описаний нами метод дозволяє отримувати селективно поліфункціональні молекули з потенційними біологічними властивостями.

Мета даної роботи полягає в хімічній модифікації молекули 6-метилурацилу з подальшим вивченням біологічної активності нових синтезованих похідних 6-метилурацилу, а саме: після конструювання потенційно активних структур розроблено нові препаративні методи синтезу оригінальних гетероциклів на основі 6-метилурацилу, а також фторвмісних

синтонів — загального анестетика фторотану (2-бром-1,1,1-трифтор-2-хлоретану) або 1,1-діетилкарбоксі-2-хлор-2-трифторметилетилену, досліджена протипухлинна активність і токсичність деяких із синтезованих похідних 6-метилурацилу; на основі біс-похідного 6-метилурацилу створено молекулярний комплекс з бактерійним лектином *Bacillus polymyxa* 102 KGU з вираженими протипухлинними властивостями, досліджена його токсичність і протипухлинна активність.

Матеріали та методи дослідження

Об'єкти дослідження: нові гетероциклічні моно- та біс-похідні, синтезовані на основі 6-метилурацилу та фторотану або 1,1-діетилкарбоксі-2-хлор-2-трифторметилетилену як фторвмісних синтонів; молекулярний комплекс біс-похідного 6-метилурацилу з бактерійним лектином *Bacillus polymyxa* 102 KGU. Абсолютні розчинники дістають таким способом: ацетонітрил переганяють над P₂O₅, діетиловий ефір — над металевим натрієм. Диметилформамід, бензол, дихлоретан переганяють у вакуумі. Гексан, метанол, ацетон переганяють простою перегонкою, сушать над сульфатом магнію безводним.

Індивідуальність синтезованих сполук контролюють методом тонкошарової хроматографії на пластинках Silufol-254 у

системі ацетонітрил-гексан 2 : 1. Газорідинну хроматографію (ГРХ) проводять на газорідинному хроматографі "Perkin Elmer" з УФ-детектором (виробник "Perkin", Німеччина). Інфрачервоні (ІЧ) спектри записують на спектрофотометрі UR-20 (виробник "Charles Ceise Hena", Німеччина). Спектри ^1H ЯМР записують на приладах "Bruker WP-200" (виробник "Bruker", Швейцарія), "Varian T-60" (виробник "Varian", США) з робочою частотою 200–132 МГц у DMSO-d_6 із використанням тетраметилсилану як внутрішнього стандарту.

$N_{(1)}, N_{(1')}$ - $(2''\text{-бром-}2''\text{-хлоретеніл})\text{-біс-}(6\text{-метилурацил})$ (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 близько 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 (0,0089 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 °С 6 год, фільтрують у гарячому стані, охолоджують, відганяють простою перегонкою розчинники. Залишок — осад промивають 30 мл суміші діетиловий ефір — гексан (1 : 1) і сушать у вакуумі водоструминного насоса. Сполука I — кристалічний порошок кремове забарвлення, нестійкий до дії гарячого органічного розчинника; при перекристалізації розкладається до вихідного урацилу. Вихід 1,05 г (43 %). $T_{\text{топл}}$ 286–289 °С. Знайдено, %: С 38,80; Н 3,2; N 14,8. $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{BrClN}_4\text{O}_4$.

Обчислено, %: С 37,1; Н 2,58; N 14,38; ІЧ-спектр (KBr), cm^{-1} : 515, 550, 690, 850 (C-Cl, C-Br); 960–970 (trans -C=C-); 1710, 1750 (C=O); 2800–3000 (CH_3); ^1H ЯМР: 2,004 (6H, с., 2CH_3); 5,313 (2H, с., $2\text{C}_{(5)}\text{H}$); 10,832 (2H, д., $2\text{N}_{(3)}\text{H}$, $J_{\text{H,H}}^4$ 9,6 Гц).

Аналогічно синтезують сполуки: $N_{(1)}$ - $(1',1'\text{-дифтор-}2'\text{-бром-}2'\text{-хлоретил})\text{-}6\text{-метилурацил}$ (II), $N_{(1)}$ - $(2'\text{-бром-}1'\text{-гідрокси-}2'\text{-хлоретеніл})\text{-}6\text{-метилурацил}$ (III) із 1,54 г (0,84 мл; 0,0079 моль) фторотану та 1,0 г (0,0079 моль) 6-метилурацилу.

Сполука II — кристалічний осад кремового забарвлення. Вихід 0,73 г (31 %). $T_{\text{топл}}$ 280–283 °С. Знайдено, %: С 27,5; Н 1,9; N 9,3; Br 26,25. $\text{C}_7\text{H}_6\text{BrClF}_2\text{N}_2\text{O}_2$. Обчислено, %: С 27,7; Н 1,99; N 9,23; Br 26,32; ІЧ-спектр (KBr), cm^{-1} : 550–690 (C-Hal); 1710, 1750 (C=O); 2820–3000 (CH_3); ^1H ЯМР: 1,74 (3H, с., CH_3); 7,26 (H, с., $\text{C}_{(5)}\text{H}$); 10,620 (H, с., $2\text{N}_{(3)}\text{H}$). Сполука III — кристалічний осад кремового забарвлення. Вихід 0,16 г (15 %). $T_{\text{топл}}$ 274–277 °С. Знайдено, %: С 30,12; Н 2,08; N 9,87. $\text{C}_7\text{H}_6\text{BrClN}_2\text{O}_3$. Обчислено, %: С 29,9; Н 2,2; N 10,0; ІЧ-спектр (KBr), cm^{-1} : 550–690 (C-Hal); 1710, 1750 (C=O); 2820–3000 (CH_3); 3200–3400 (OH); ^1H ЯМР: 1,74 (3H, с., CH_3); 7,26 (H, с., $\text{C}_{(5)}\text{H}$); 10,62 (H, с., $2\text{N}_{(3)}\text{H}$); 11,03 (H, с., OH).

$1,1\text{-діетилкарбокси-}2\text{-трифторметил-}2\text{-}(6'\text{-метилуридил-}N_{(1')}\text{-)етилен}$ (IV).

Приготування розчину № 1: 6,13 г натрію металевого (0,268 моль) розчиняють у 250 мл метанолу безводного, додають краплями через ділильну лійку 43,0 г діетилового ефіру малонової кислоти (40 мл; 0,268 моль) і 62,0 г трифтороцтової кислоти (40 мл; 0,543 моль) при перемішуванні реакційної суміші та нагріванні. Кип'ятять суміш протягом 6 год, охолоджують до кімнатної температури, відганяють простою перегонкою розчинник. Залишок — склоподібну масу білого кольору заливають діетиловим ефіром. Осад бі-

лого кольору (продукт А), що випадає, відфільтровують і використовують на наступній стадії реакції.

Приготування розчину № 2: 8,0 г (0,0287 моль) продукту А розчиняють у 55 мл сухого дихлоретану при кімнатній температурі, додають 6 г (0,0287 моль) п'ятихлористого фосфору. Реакційна суміш нагрівалася та набувала молочного забарвлення. Гарячий розчин перемішують із кип'ятінням 5 год, охолоджують; осад, що утворився, відфільтровують і промивають дихлоретаном, відганяють розчинник простою перегонкою. Залишок — масло очищують перегонкою у вакуумі (продукт В). Вихід 6,31 г (80 %). $T_{\text{кип}}$ 56–59 °С (25 мм рт. ст.), n_{D}^{25} 1,3010. Знайдено, %: С 39,36; Н 3,67; F 20,75. $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{ClF}_3\text{O}_4$. Обчислено, %: С 39,37; Н 3,64; F 20,76.

Приготування розчину № 3. До суміші 0,87 г (0,0069 моль) 6-метилурацилу в 30 мл диметилформаміду безводного та 0,71 г (0,94 мл; 0,0069 моль) триетиламіну безводного додають краплями 1,92 г (0,0069 моль) продукту В у 10 мл діетилового ефіру безводного при перемішуванні реакційної суміші та нагріванні до 60–70 °С. Кип'ятять суміш протягом 2 год, фільтрують гарячий розчин і відділяють осад $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3 \cdot \text{HCl}$, розчинники відганяють у вакуумі. Залишок — масло жовтого забарвлення заливають гексаном і кип'ятять, зливають гексан декантацією, заливають ацетоном, осад біло-кремового забарвлення випадає із ацетону (продукт С — IV). Вихід 0,80 г (33 %). $T_{\text{топл}}$ 270–273 °С. Знайдено, %: С 46,13; Н 4,08; N 7,59. $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{F}_3\text{O}_6$. Обчислено, %: С 46,18; Н 4,15; N 7,68; ІЧ-спектр (KBr), cm^{-1} : 400, 415, 470, 560 (CF_3); 600–800 (Heterocycl.); 905, 995, 1180, 1230, 1295 (CF_3); 1050–1150 (OCH_3 , OC_2H_5); 1300–1600 (Heterocycl.); 1315, 1600 (C=C); 1710, 1715, 1735 (C=O); 3010–3080 (Heterocycl.); ^1H ЯМР: 1,18 (6H, т., $J_{\text{H,H}}^3$ 7,0 Гц, 2CH_3); 1,87 (3H, с., CH_3 при $\text{C}_{(6)}\text{H}$); 3,737–

4,315 (4H, м., $J_{\text{H,H}}^3$ 7,0 Гц, 2OCH₂); 6,26 (1H, д., $J_{\text{H,H}}^2$ 10,0 Гц, C₍₅₎H); 8,59 (1H, с., N₍₃₎H).

Для створення молекулярного комплексу на основі бактерійного лектину та синтезованої сполуки **I** було відібрано найактивніший продуцент позаклітинних лектинів: сапрофітну культуру *Bacillus polymyxa* 102 KGU (лектин 102) з Української колекції мікроорганізмів ІМВ НАНУ, ізольовану з ґрунту. Раніше з культуральної рідини одержано препарати позаклітинних лектинів з високою питомою активністю (13 232–16 845 ГАО), виходом за активністю до 97 % і ступенем очищення від 20,7 до 28,8 разу [9]. Культивування бактерій проводять періодичним способом на гойдалках при температурі 37 °С у колбах Ерленмейєра з робочим об'ємом 100 мл на оптимізованому для спрямованого біосинтезу лектинів середовищі Гаузе відповідного складу, г/л: бульйон Хоттінгера — 30 мл; пептон — 5,0; NaCl — 5,0; галактоза — 10,0; початкове рН середовища — 6,0; час культивування — 18–20 год. Бактерійні клітини відділяють центрифугуванням при 6000 г протягом 20 хв. Лектини виділяють зі звільненої від клітин культуральної рідини (КР) шляхом висолювання сірчанокислим амонієм при насиченні 70 %, як описано раніше [9].

Одержані осадки центрифугують при 6000 г протягом 20 хв, розчиняють у мінімальному об'ємі дистильованої води, діалізують проти останньої та прогрівають на водяній бані при температурі 65 °С тричі протягом 30 хв. Термолабільні білки відділяють центрифугуванням при 5000 г протягом 20 хв; супернатант висушують і використовують для подальших досліджень. Молекулярний комплекс: біс-похідне 6-метилурацилу — лектин 102 отримують простим механічним перемішуванням двох компонентів у співвідношенні 1 : 1 у фізіологічній розчині.

Дослідження параметрів гострої токсичності та протипухлинної активності моно- і біс-похідних 6-метилурацилу, молекулярного комплексу біс-похідного 6-метилурацилу з лектином 102 проводили в Інституті фармакології та токсикології АМН України. Для визначення середньотоксичної дози ЛД₅₀ синтезованих сполук використовують експрес-метод В. Б. Прозоровського [10]. Дослідження проводять на білих нелінійних мишах-самцях масою (22,0±2,0) г; шлях введення — підшкірний.

Результати досліду обраховують в альтернативній формі на 14-ту добу після введення. Оскільки структурних аналогів синтезованих сполук у літературі не описано, препаратом порівняння був відомий протипухлинний лікарський засіб 5-фторурацил. При вивченні протипухлинної активності біс-похідного 6-метилурацилу та його молекулярного комплексу з Лектином 102 прийнятим критерієм значення для речовини з протипухлинною активністю вважають процент гальмування росту пухлини, який дорівнює понад 50 % [11]. Як модель застосовували перевивні моделі експериментального пухлинного росту різного гістогенезу: лімфосаркому Пліса та злоякісну гліобластому людини у вигляді гетеротрансплантатів пухлини головного мозку людини (операційний та біопсійний матеріал) у підкапсульному тесті за методом Богдана [12].

При лікуванні гліобластоми людини критерієм значення був відсоток гальмування росту гетеротрансплантата гліоми людини понад 25 %. Курс лікувальних вливань становив 6 уведень через добу при внутрішньоочередивному шляху введення, згідно з правилами введення речовин до організму піддослідних тварин, які рекомендовано Фармакологічним Центром МОЗ України, в інтервалі доз 1/4–1/5 ЛД₅₀. Результати обраховували через 24 год

після закінчення лікування. Під час вивчення специфічної протипухлинної активності біс-похідного 6-метилурацилу та його молекулярного комплексу зазначені речовини розчиняли у фізіологічній розчині.

Результати дослідження та їх обговорення

За новими, розробленими нами, методами синтезу взаємодією фторотану як фторвмісного синтону з 6-метилурацилом у молярному співвідношенні 1 : 2 та 1 : 1 у системі розчинників (бензол — диметилформамід — діетиловий ефір) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром (лужне середовище) синтезовано нові моно- та біс-похідні з фармакофорними групами =C=CBrCl, –CF₂–CHBrCl, –(HO)C=CBrCl (**I–III**), а при взаємодії іншого фторвмісного синтону 1,1-дітилкарбокси-2-хлор-2-трифторметилетилену з 6-метилурацилом в еквімолярних кількостях у системі розчинників (діетиловий ефір — диметилформамід — гексан — ацетон) синтезовано оригінальне похідне **IV** (рисунок).

Визначення одного з головних фармакологічних індексів синтезованих сполук **I–IV** та молекулярного комплексу сполуки **I** з лектином 102 — гострої токсичності показало, що сполука **I** та її молекулярний комплекс належать до малотоксичних: їх ЛД₅₀ становить 495 мг/кг та 338 мг/кг відповідно. Раніше встановлене значення ЛД₅₀ лектину 102 дорівнює 248 мг/кг. При вивченні клінічної картини впливу лектину 102 в токсичних дозах на організм тварин відмічається поява тонічних і клонічних судом та парез задніх кінцівок [9]. У наших дослідках у лабораторних тварин спостерігалися тонічні судоми впродовж 1–2 год, блювання. Отже, токсичність молекулярного комплексу нижча за токсичність лектину 102 і вища, ніж у біс-похідного **I**. Монопохідні **II–IV** також належать до

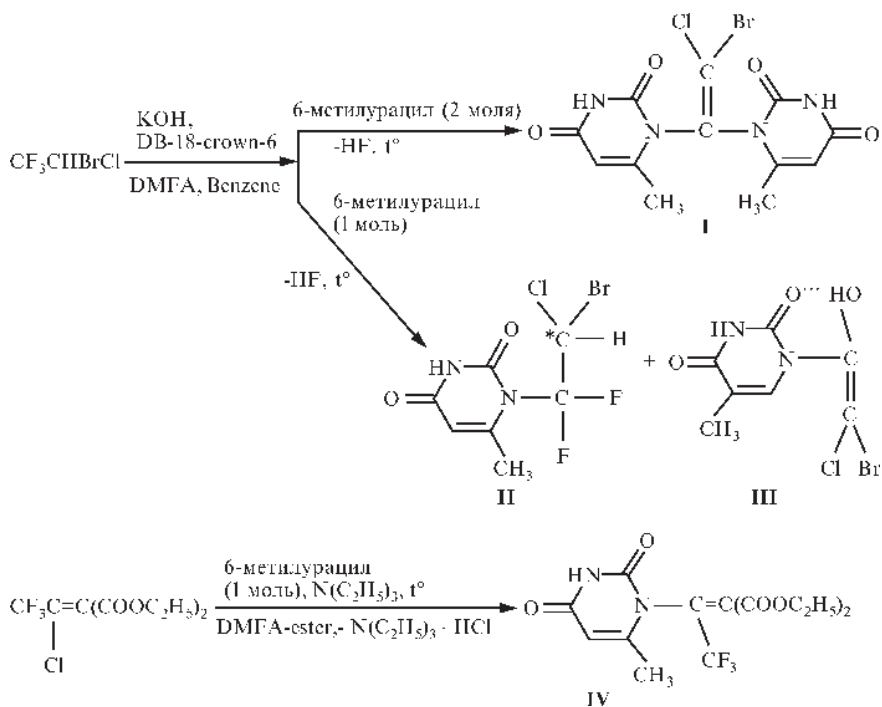


Рисунок. Моно- та біс-похідні 6-метилурацилу

малотоксичних сполук, їх ЛД₅₀ дорівнює 480 мг/кг, 465 мг/кг та 580 мг/кг відповідно (табл. 1).

Препарат порівняння 5-фторурацил належить до малотоксичних сполук і характеризується таким значенням токсичності: ЛД₅₀ 5-фторурацилу становить 375 мг/кг.

Під час вивчення протипухлинної активності значний інтерес становило біс-похідне загального анестетика фторотану та 6-метилурацилу *I* як найбільш близьке за хімічною будовою до препарату порівняння 5-фторурацилу.

Крім того, згідно з зауваженнями клініцистів, фторотан є найбільш зручним лікарським засобом, який дає позитивні результати при операційних втручаннях у онкологічних хворих [13; 14].

Біс-похідне *I* було досліджене нами в онкофармакологічних експериментах з використанням пухлини головного мозку людини (операційний та біопсійний матеріал) у підкапсульному тесті за методом Богдана. Маса гетеротрансплантату злоякісної гліоми після дії біс-похідного *I* зменшилася до (1,890±0,091) мг, що відповідає за результатами морфологічно-

го контролю 30,41 % гальмування росту пухлини.

При порівняльному гістологічному дослідженні клітинно-тканинних реакцій пухлини при лікуванні потенційною

протипухлинною сполукою — біс-похідним *I* в умовах субклітинного тестування встановлено залежність між вираженими регресивними змінами пухлин і рівнем гальмування їх росту. Зазначений ефект вважається вираженим щодо подальшого вивчення біс-похідного *I* при пухлинах головного мозку.

Певний інтерес становило дослідження протипухлинної активності створеного нами молекулярного комплексу біс-похідного *I* з лектином 102 на моделі експериментального пухлинного росту — лімфосаркомі Пліса.

Гальмування росту пухлини при застосуванні вказаного молекулярного комплексу сягало 62,0 % за масою, а препарату порівняння — 5-фторурацилу відповідно 55,0 % (критерій значущості ≥ 50 % гальмування пухлинного росту). Необхідно вказати, що цей показник для лектину 102 становить 50,0 % (табл. 2).

Таблиця 1

Параметри токсичності сполук *I-IV* та молекулярного комплексу сполуки *I* з бактерійним лектином *Bacillus polymyxa* 102 KGU порівняно з 5-фторурацилом

Сполука	ЛД ₅₀ , мг/кг	Молекулярний комплекс	ЛД ₅₀ , мг/кг
<i>I</i>	495	Сполука <i>I</i> + лектин 102	338
<i>II</i>	480	—	—
<i>III</i>	465	—	—
<i>IV</i>	580	—	—
5-фторурацил (контроль)	375		

Таблиця 2

Протипухлинна активність молекулярного комплексу сполуки *I* з бактерійним лектином *Bacillus polymyxa* 102 KGU на лімфосаркомі Пліса порівняно з 5-фторурацилом, M±m

Молекулярний комплекс	Доза, мг/кг	Середня маса пухлин, контроль, г	Середня маса пухлин, дослід, г	Гальмування росту пухлин, %	Індекс ефективності	Селезінковий коефіцієнт
Біс-похідне <i>I</i> + лектин 102	24	13,90±1,93	1,80±0,09	62,0	2,67	0,71
Лектин 102				50,0		
5-фторурацил (контроль)				55,0		

Як показали досліди, молекулярний комплекс біс-похідного I з лектином 102 має виражену здатність гальмувати експериментальний пухлинний ріст, перевищуючи за протипухлинною дією у проведених дослідах препарат порівняння — 5-фторурацил.

Таким чином, можна зробити висновок, що біс-похідне I і його молекулярний комплекс із бактерійним лектином штаму *Bacillus polymyxa* 102 KGU, які мають високу протипухлинну активність на моделях експериментального пухлинного росту — лімфосаркомі Пліса та злоякісній гліобластомі людини, значно перевищують протипухлинну активність препарату порівняння — 5-фторурацилу, що дозволяє розглядати їх як фізіологічно активні сполуки з перспективою подальшого вивчення за вимогами до потенційних протипухлинних засобів для лікування людини.

Монопохідні 6-метилурацилу II–IV належать до малотоксичних сполук, але можуть бути перспективними в подальших біологічних дослідженнях завдяки наявності в молекулах подібних за хімічною будовою до біс-похідного I фрагментів.

Висновки

1. За новими, розробленими нами, методами синтезу взаємодією фторотану або іншого фторвмісного синтону 1,1-діетилкарбокси-2-хлор-2-трифторметилетилену з 6-метилурацилом у молярному співвідношенні 1 : 2 або еквімолярних кількостях у системах розчинників (бензол — диметилформамід — діетиловий ефір) або (діетиловий ефір — диметилформамід — гексан — ацетон) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром синтезовано нові моно- та біс-похідні 6-метилурацилу з фармакоформними групами $=C=CBrCl$, $-CF_2-CHBrCl$, $-(HO)C=CBrCl$, $-(CF_3)C=C(COOC_2H_5)_2$.

2. Будову та склад синтезованих сполук — моно- та біс-

похідних 6-метилурацилу підтверджено даними елементного аналізу, ІЧ-, 1H ЯМР-спектроскопії, а індивідуальність — методами тонкошарової та газорідинної хроматографії.

3. Створено молекулярний комплекс біс-похідного 6-метилурацилу з найбільш активним продуцентом позаклітинних лектинів — сапрофітною культурою *Bacillus polymyxa* 102 KGU (лектин 102).

4. Встановлено, що синтезовані моно- та біс-похідні 6-метилурацилу; молекулярний комплекс біс-похідного 6-метилурацилу з лектином 102 належать до малотоксичних: значення їх ЛД₅₀ знаходяться в інтервалі 580–338 мг/кг.

5. При використанні пухлини головного мозку людини (операційний та біопсійний матеріал) у підкапсульному тесті за методом Богдана, на підставі результатів експериментально-морфологічних досліджень, зареєстровано виражений протипухлинний ефект біс-похідного 6-метилурацилу з відсотком гальмування пухлинного росту 30,41 % (критерій значущості ≥ 25 %).

6. Для молекулярного комплексу: $N_{(1)}, N_{(1')}$ -(2''-бром-2''-хлоретеніл)-біс-(6-метилурацил) — *Bacillus polymyxa* 102 KGU виявлено значну протипухлинну дію щодо лімфосаркоми Пліса з відсотком гальмування пухлинного росту 62,0 % (критерій значущості ≥ 50 %).

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, D. P. Harkin, P. G. Jonson // *Cancer*. — 2003. — Vol. 3. — P. 330-338.

4. New 2-piperazinylbenzimidazole derivatives as 5-HT₃ antagonists. Synthesis and pharmacological evaluation / A. Orjales, R. Mosquera, L. Labeage, R. Rodes // *J. Med. Chem.* — 1997. — Vol. 40 (4). — P. 586-593.

5. Мнджоян А. Л. Биологические свойства химических соединений / А. Л. Мнджоян, Ю. З. Тер-Захарян. — Ереван : Изд. АН Арм. ССР, 1962. — Вып. 1. — 246 с.

6. Машковский М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. — М. : ООО «Издательство Новая Волна», 2002. — Т. 2. — С. 160-161.

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

8. 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.

9. Коваленко Э. А. Внеклеточные лектины бактерий / Э. А. Коваленко. // Там же. — 1990. — Т. 52, № 3. — С. 92-99.

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

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

12. Розробити новий протипухлинний та протиметастатичний засіб на основі фосфорильованого урацилу ФП-8 : звіт про НДР ІФТ АМН України ; викон. Шарикіна Н. І., Голубов М. І. — К., 2006. — 176 с. — № ДР 0106U000871.

13. Brody G. L. Halothane anesthesia as a possible cause of massive hepatic necrosis / G. L. Brody, R. B. Sweet // *Anesthesiology*. — 1963. — Vol. 24. — P. 29-37.

14. Brown B. R. Biotransformation and hepatotoxicity of halothane / B. R. Brown, I. G. Sipes // *Biochem. Pharmacol.* — 1977. — Vol. 26. — P. 2091-2094.

УДК 547.854.4+547.431.4+547.96

Ю. І. Губський, О. В. Вельчинська, Н. І. Шарикіна, Е. О. Коваленко

ХІМІЧНІ МОДИФІКАЦІЇ МОЛЕКУЛИ 6-МЕТИЛУРАЦИЛУ ТА ПРОТИПУХЛИННА АКТИВНІСТЬ ЙОГО НОВИХ ПОХІДНИХ

Описані нові препаративні методи синтезу в умовах каталізу 18-краун-6-комплексом оригінальних гетероциклів на основі 6-метилурацилу і фторвмісних синтонів.

Одержано молекулярний комплекс біс-похідного 6-метилурацилу з протипухлинним бактерійним лектином *Bacillus polymyxa* 102 KGU.

Виявлено значний протипухлинний ефект біс-похідного 6-метилурацилу на гетеротрансплантатах злоякісної гліоми людини з відсотком гальмування росту пухлини 30,41 % (критерій значущості ≥ 25 %). Високий протипухлинний ефект молекулярного комплексу (біс-похідне 6-метилурацилу — бактерійний лектин *Bacillus polymyxa* 102 KGU) зареєстрований на пухлині лімфосаркоми Пліса: гальмування росту пухлини сягало 62,0 % (критерій значущості ≥ 50 %).

Ключові слова: бактерійний лектин, 6-метилурацил, фторотан, пухлина.

UDC 547.854.4+547.431.4+547.96

Yu. I. Gubskiy, O. V. Velchinska, N. I. Sharykina, E. O. Kovalenko

CHEMICAL MODIFICATIONS OF MOLECULAR OF 6-METHYLURACILE AND ANTITUMOUR ACTIVITY OF ITS NEW DERIVATIVES

New convenient methods for the preparation with 18-crown-6-complex as catalyst of original heterocycles on the base of 6-methyluracile and fluorine containing sintones.

Molecular complex of the bis derivative of 6-methyluracile and antitumour bacterial lectine *Bacillus polymyxa* 102 KGU was obtained.

A strongly antitumour effect of bis derivative of 6-methyluracile on the heterotransplantates of human glioma cancer with percents of growth relaxation of cancer 30,41% has been revealed (the criteria of importance ≥ 25 %). A strongly antitumour effect of molecular complex (bis derivative of 6-methyluracile — bacterial lectine *Bacillus polymyxa* 102 KGU) on Lymphosarcoma Plissa tumour with growth relaxation of tumour mass 62,0% (the criteria of importance ≥ 50 %) has been registered.

Key words: bacterial lectine, 6-methyluracile, fluorotan, tumour.

УДК 616.72-06-018.36-002

Л. Н. Єфременкова, канд. мед. наук

ПЕРЕБІГ ОСТЕОАРТРОЗУ ЗА НАЯВНОСТІ ЧИ ВІДСУТНОСТІ СИНОВІТУ

Одеський державний медичний університет

Вступ

Вивчення особливостей патогенезу і факторів, що впливають на прогресування остеоартрозу (ОА) колінних суглобів, є актуальним питанням внутрішньої медицини. Остеоартроз — одна з найпоширеніших хвороб опорно-рухового апарату, його зустрічальність збільшується з віком і досягає у віковій групі старше 60 років 13 %. У зв'язку зі збільшенням випадків цього захворювання у популяції людей похилого віку, прогнозується подальший ріст його розповсюженості [1].

Прямо ОА на тривалість життя не впливає, але значно погіршує його якість. Крім того, ОА, як і респіраторні вірусні інфекції, займає одне з перших місць серед причин тимчасової та

стійкої втрати працездатності. Цей факт, поряд із частою зустрічальністю хвороби, призводить до значних економічних втрат за рахунок витрат на лікування та виплат по інвалідності [1].

Сьогодні вже визначені фактори прогресування ураження суглобів при ОА — це: генетичні фактори, особливості перебігу (наявність вузликів Гебердена), вік, стать, маса тіла, дієта з недостатнім вмістом антиоксидантів і вітаміна D [2]. Однак серед виявлених факторів мало модифікованих, тому Європейська антиревматична ліга (EULAR) у своїх рекомендаціях ставить завдання про подальше вивчення патогенетичних механізмів виникнення та прогресування ОА, маркерів прогресування і факторів, які

сприяють зменшенню ураження суглобового хряща при ОА [3; 4].

Ураження суглобового хряща при даному захворюванні носять необоротний характер, а пов'язаний з цим больовий синдром стає більш вираженим із прогресуванням ураження. Тому одним із найбільш ефективних методів уповільнення погіршення якості життя у хворих на ОА є профілактика стоншення суглобового хряща і пов'язаного з цим явищем больового синдрому.

Відомо, що запальний процес у суглобі спричинює ураження хрящової тканини за рахунок того, що біологічно активні речовини, які виділяються у процесі запалення, активують протеолітичні ферменти, що призводять до деградації

суглобового хряща [5]. Крім того, деградація суглобового хряща — причина появи нових антигенних детермінант, пов'язаних із руйнуванням молекул колагену, до яких в імунній системі немає толерантності. Поява антитіл до фрагментів зруйнованих молекул спричинює подальше руйнування суглобового хряща, тобто додається ще один патогенетичний механізм ураження суглобів [6].

Тому **метою** нашого дослідження було вивчення впливу епізодів синовіту на прогресування ураження суглобового хряща у хворих на ОА колінних суглобів.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 59 хворих — 19 чоловіків і 40 жінок. Середній вік обстежених становив ($57,2 \pm 1,5$) року, середній індекс маси тіла — ($27,2 \pm 1,1$) кг/м². Усім хворим на початку і наприкінці дослідження (через 3 роки) проведено клінічне й інструментальне дослідження, що включало вивчення інтенсивності болю за 10-бальною візуально-аналоговою шкалою, альгофункціональний індекс Лекена, якість життя за стандартним опитувальником шкали EuroQol-5D, рентгенографію колінних суглобів у двох проекціях. Діагноз ОА ставили за критеріями Л. І. Беневоленської і співавторів, рентгенологічну стадію визначали за допомогою критеріїв J. N. Kellgren і J. S. Lawrence [2]. Для оцінки прогресування ураження колінних суглобів, за результатами рентгенографії, використовували дані В. М. Коваленка і О. П. Борткевича [6].

На початку дослідження I рентгенологічна стадія ОА була діагностована у 21 (35,6 %) хворого, II — у 25 (42,4 %) обстежених, III — у 8 (13,6 %) осіб, IV — у 5 (8,5 %) хворих.

Протягом трьох років спостереження епізоди синовіту ре-

еструвались у 28 пацієнтів. Залежно від наявності чи відсутності синовіту в період дослідження хворих розділили на дві групи: у 1-шу ввійшов 31 хворий без епізодів синовіту, у 2-гу — 28 хворих з епізодами синовіту.

Математичну обробку одержаних результатів проводили за допомогою пакету програм Microsoft Excel for Windows з обчисленням середніх величин параметрів і їх похибки. Вірогідність відмінностей обчислювали за допомогою t-критерію Стьюдента для параметричних критеріїв і ф-критерію кутового перетворення Фішера для непараметричних критеріїв (критеріїв процентного вмісту).

Результати дослідження та їх обговорення

Інтенсивність і характер болювого синдрому та якість життя в обстежуваних хворих на початку і наприкінці дослідження представлені в табл. 1. Як видно з отриманих даних, на початковому етапі обидві групи були порівнювані за інтенсивністю болювого синдрому,

величиною альгофункціонального індексу Лекена й оцінкою якості життя за шкалою EuroQol-5D. Наприкінці спостереження в обох групах реєструвалося вірогідне підвищення інтенсивності болювого синдрому за ВАШ, збільшення індексу Лекена та погіршення якості життя за шкалою EuroQol-5D. Причому якщо в групі хворих без синовіту погіршення наявне за параметрами «самообслуговування» та «біль/дискомфорт», а також за індексом EuroQol-5D, то в групі хворих із синовітом спостерігалось погіршення за всіма показниками шкали EuroQol-5D, тобто відзначалося більш значне наростання болювого синдрому та погіршення якості життя протягом дослідження.

Кількість хворих із різними рентгенологічними стадіями в 1-й і 2-й групах на початку і наприкінці спостереження представлена в табл. 2. Як видно з отриманих даних, спочатку співвідношення кількості хворих із різними рентгенологічними стадіями в обох групах було однаковим. Наприкінці дослідження

Таблиця 1

Оцінка болювого синдрому та якості життя у хворих 1-ї та 2-ї груп на початку і наприкінці дослідження

Показник	1-ша група на початку дослідження, n=31	1-ша група наприкінці дослідження, n=31	2-га група на початку дослідження, n=28	2-га група наприкінці дослідження, n=28
Біль за ВАШ	5,50±0,22	6,20±0,24*	5,80±0,23	7,60±0,22*
Альгофункціональний індекс Лекена	5,30±0,30	6,40±0,33*	5,90±0,31	7,50±0,31*
Оцінка якості життя за шкалою EuroQol-5D:				
Ходьба	1,00±0,05	1,20±0,05	1,10±0,05	1,50±0,05*
Самообслуговування	1,10±0,05	1,20±0,05*	1,10±0,05	1,40±0,05*
Повсякденна активність	1,20±0,05	1,30±0,07	1,30±0,05	1,60±0,05*
Біль/дискомфорт	1,10±0,05	1,50±0,05*	1,40±0,05	1,90±0,05*
Занепокоєння/депресія	1,00±0,05	1,10±0,06	1,00±0,05	1,50±0,05*
Індекс EuroQol-5D	5,70±0,19	6,30±0,21*	5,90±0,20	7,90±0,22*

Примітка. * — вірогідність (P<0,05) відмінності вивчених параметрів на початку і наприкінці дослідження.

Кількість хворих на остеоартроз 1-ї та 2-ї груп з різними рентгенологічними стадіями ураження колінних суглобів на початку і наприкінці дослідження, абс. (%)

Рентгенологічна стадія	1-ша група на початку дослідження, n=31	1-ша група наприкінці дослідження, n=31	2-га група на початку дослідження, n=28	2-га група наприкінці дослідження, n=28
I	11 (35,5)	8 (25,8)	10 (35,7)	5 (17,9)
II	13 (41,9)	11 (35,5)	12 (42,9)	10 (35,7)
III	4 (12,9)	7 (22,3)	4 (14,3)	8 (28,6)
IV	3 (9,7)	5 (16,1)	2 (7,1)	5 (17,9)
Кількість хворих, у яких збільшилася рентгенологічна стадія захворювання		10 (32,2)		15 (53,6)*

Примітка. * — вірогідність ($P < 0,05$) відмінності вивченого параметра за критерієм кутового перетворення Фішера.

рентгенологічна стадія захворювання змінилась у бік прогресування у 10 (32,2 %) хворих на ОА без епізодів синовіту протягом спостереження та у 15 (53,6 %) осіб з епізодами синовіту, тобто в групі хворих із синовітом збільшення рентгенологічної стадії ОА реєструвалося у вірогідно більшої кількості обстежених.

Висновки

Таким чином, у групі пацієнтів, що протягом трьох років хворіли на синовіт, вірогідно

частіше спостерігалось прогресування ураження колінних суглобів (за даними рентгенологічного дослідження). Прогресування хвороби супроводжувалося збільшенням інтенсивності больового синдрому та погіршенням якості життя. Перспективними для подальших досліджень у цьому напрямку є вивчення модифікованих факторів прогресування ураження суглобового хряща при остеоартрозі опорних суглобів і пошук способів впливу на процес прогресування ураження суглобів.

1. Насонова В. А. Международное десятилетие болезней костей и суставов (The bone and joint decade 2000–2010) : многодисциплинарная акция / В. А. Насонова, Н. Г. Халтаев // Терапевтический архив. — 2001. — № 5. — С. 5-7.

2. Коваленко В. Н. Остеоартроз : практ. руководство / В. Н. Коваленко, О. П. Борткевич. — К. : Морион, 2003. — 448 с.

3. EULAR Recommendation: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis : Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trial (ESCISIT) / K. M. Jordan, N. K. Arden, M. Doherty [et al.] // Ann. Reum. Dis. — 2003. — Vol. 62. — P. 1145-1155.

4. EULAR evidence based recommendation for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trial (ESCISIT) / W. Zang, M. Doherty, N. Arden [et al.] // Ann. Reum. Dis. — 2005. — Vol. 64. — P. 669-681.

5. Пшетаковский И. Л. Артروزы: клиника, диагностика, лечение и реабилитация / И. Л. Пшетаковский. — Одесса : Астропринт, 2004. — 288 с.

6. Коваленко В. М. Кількісна оцінка прогресування рентгенологічних феноменів остеоартрозу колінних суглобів / В. М. Коваленко, О. П. Борткевич // Український ревматологічний журнал. — 2004. — № 3 (17). — С. 3-7.

УДК 616.72-06-018.36-002

Л. Н. Єфременкова

ПЕРЕБІГ ОСТЕОАРТРОЗУ ЗА НАЯВНОСТІ ЧИ ВІДСУТНОСТІ СИНОВІТУ

Досліджували характеристики больового синдрому, якість життя та ступінь ураження колінних суглобів у хворих на остеоартроз за відсутності чи наявності синовіту. Обстежено 59 хворих — 19 чоловіків і 40 жінок, середній вік — $(57,2 \pm 1,5)$ року. Проводили клінічне та лабораторно-інструментальне дослідження, що включали рентгенографію колінних суглобів у двох проекціях з визначенням рентгенологічної стадії за I. Kellegren, I. Lawrence з змінами M. Lequesne. Протягом трьох років епізоди синовіту спостерігались у 28 хворих. Наприкінці спостереження прогресування ураження суглоба реєструвалось у 10 (32,3 %) з 31 хворого групи без синовіту та у 15 (53,6 %) з 28 обстежених з синовітом. Таким чином, у групі хворих, що протягом трьох років хворіли на синовіт, вірогідно частіше спостерігалось прогресування ураження колінних суглобів.

Ключові слова: остеоартроз, ураження колінних суглобів, больовий синдром, синовіт.

UDC 616.72-06-018.36-002

L. N. Yefremenkova

A COURSE OF OSTEOARTHRITIS WITH PRESENCE OR ABSENCE OF SYNOVITIS

There were investigated characteristics of the pain syndrome, quality of life and degree of affection of the knee joints in patients with osteoarthritis in absence and presence of synovitis. 59 patients were examined, 19 men and 40 women, with the average age of (57.2 ± 1.5) . The clinical and laboratory-instrumental study was conducted including roentgenography of the knee joints in two projections with determination of the roentgenological stage by I. Kellegren, I. Lawrence with changes of M. Lequesne. The episodes of synovitis have been observed in 28 patients for 3 years. At the end of the observation the progressive affection of the joint was observed in 10 (32.3%) of 31 patients of the group without synovitis and in 15 (53.6%) of 28 patients with synovitis. Thus, the group of the patients who had had synovitis for three years were reliably more frequently observed progressive affection of the knee joints.

Key words: osteoarthritis, injury of the knee joints, pain syndrome, synovitis.

Л. С. Кравченко, канд. биол. наук,
Г. Н. Солоденко, канд. мед. наук, доц.,
С. В. Щербаков, канд. хим. наук,
Н. Н. Новикова, канд. мед. наук,
С. А. Бас

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ МАЗИ НА ОСНОВЕ ПРОПОЛИСА ПРИ ПАТОЛОГИИ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА

Одесский государственный медицинский университет

Лечение воспалительных заболеваний пародонта является важной проблемой стоматологии. Это связано с тем, что при значительной распространенности этих заболеваний отмечается устойчивая тенденция к росту их частоты, а известные методы лечения часто оказывают недостаточный терапевтический эффект. В связи с этим остается актуальным поиск новых методов профилактики и лечения воспалительных заболеваний пародонта [1].

Воспалительный процесс в пародонте развивается в ответ на длительную персистенцию пародонтопатогенной микрофлоры в соответствии с общими принципами развития хронического воспаления и представляет собой комплекс микроциркуляторных, гематологических, иммунологических и соединительнотканых реакций на повреждение [2].

Поэтому в стоматологической практике используют противовоспалительные препараты, которые имеют разные механизмы воздействия и влияют на разные фазы воспалительного процесса. При этом предпочтение отдают местному применению препаратов, чтобы исключить возможные побочные эффекты, которые наблюдаются при системном применении.

На наш взгляд, достаточно эффективной в использовании при воспалительных заболева-

ниях пародонта является 5%-я аписоловая мазь, разработанная коллективом сотрудников Одесского государственного медицинского университета.

Цель исследования — изучение лечебно-профилактического действия аписоловой мази на основе прополиса при экспериментальном пародонтите у крыс.

Материалы и методы исследования

В эксперименте на 36 белых крысах линии Вистар моделировали пародонтит с использованием «перекисной модели» [3]. Все животные были разделены на 3 группы:

— первая группа (12 крыс) — «контрольная», животным ежедневно в течение 45 дней вводили в рацион питания обычное рафинированное масло из расчета 5 % от массы корма;

— вторая группа (12 крыс) — «перекисная модель» пародонтита — животным ежедневно в течение 45 дней вводили в рацион перекисленное подсолнечное масло (с перекисным числом 34 ед.) из расчета 5 % от массы корма;

— третья группа (12 крыс) — «перекисная модель» пародонтита + аписоловая мазь — животным, которым моделировали пародонтит в течение 45 дней (аналогично группе 2), затем на протяжении 2 нед. (14 дней) проводили аппликации аписоловой

мази с помощью марлевого тампона, который помещали в перестенок ротовой полости на 3–5 мин.

Протяженность эксперимента составляла 60 дней (45 дней моделирование пародонтита, 14 дней — лечение).

После окончания эксперимента крыс подвергали эвтаназии под эфирным наркозом путем тотального кровопускания, делали забор крови, выделяли ткани десен и блоки челюстей с зубами для биохимических морфометрических исследований.

Морфометрическое исследование включало определение степени атрофии кости альвеолярного отростка челюстей по методу А. В. Николаевой [4].

Перед забоем у животных под наркозом после стимуляции пилокарпином собирали ротовую жидкость с фиксацией времени сбора и количества выделенной жидкости.

В сыворотке крови и в гомогенатах тканей десны определяли общую протеолитическую активность (ОПА) по методу Р. Д. Барабаша и А. П. Левицкого [5], активность щелочной (ЩФ) и кислой фосфатаз (КФ) по методам А. П. Левицкого и соавторов [6], содержание малонового диальдегида (МДА) [7] и активность каталазы (К) [8]. Антиоксидантно-прооксидантный индекс (АПИ) рассчитывали по формуле:

тывали путем деления величин активности каталазы на концентрацию МДА.

$$\text{АПИ} = \frac{A_{\text{кат}}}{C_{\text{МДА}}} \cdot 100,$$

где $A_{\text{кат}}$ — активность каталазы;

$C_{\text{МДА}}$ — концентрация МДА.

Полученные результаты обрабатывали методом вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

Проведенные экспериментальные исследования показали, что в результате моделирования пародонтита с использованием «перекисной модели» через 45 дней после начала эксперимента у крыс наблюдалась картина, аналогичная генерализованному пародонтиту среднетяжелой степени у человека, а именно: определялась отечность, кровоточивость маргинального края десен, оголение шеек зубов, подвижность зубов, а в некоторых случаях и выпадение третьих моляров.

Выявленные при осмотре полости рта крыс отслоение десневого края, оголение шеек, подвижность и выпадение зубов подтверждают развитие деструктивно-резорбтивных процессов в тканях пародонта. Показатели резорбции костной ткани альвеолярного отростка у крыс при моделировании пародонтита, определяемые по степени обнажения корней моляров, представлены в табл. 1. Результаты этой таблицы демонстрируют достоверную убыль костной ткани крыс, которых содержали на перекисленном масле. Аппликации аписоловой мази тормозят деструктивные процессы в костной ткани пародонта, о чем свидетельствуют числовые значения степени атрофии альвеолярного отрост-

ка, соответствующие уровню у здоровых животных.

Как известно, биохимические процессы, протекающие в костной ткани в условиях физиологической или репаративной регенерации, катализируются или активируются большим количеством катионов макро- и микроэлементов [9]. По-видимому, аписоловая мазь на основе прополиса оказывает существенное влияние на процессы, протекающие в альвеолярной кости, являясь источником необходимых макро- и микроэлементов.

Данные, представленные в табл. 2, свидетельствуют о том, что аписоловая мазь оказывает стимулирующее влияние на функциональную активность слюнных желез в условиях моделирования пародонтита. Уровень слюноотделения у экспериментальных животных после применения аписоловой мази увеличивался в среднем на 30 %.

Развитие клинической картины пародонтита сопровождается изменением биохимических показателей в сыворотке крови и тканях десен крыс.

В табл. 3 приведены результаты определения биохимических показателей крови крыс с «перекисным» пародонтитом и при его лечении аписоловой мазью. Из этих данных видно, что при перекисном пародонтите существенно возрастает общая протеолитическая активность. Установленный уровень ОПА в сыворотке крови может косвенно свидетельствовать о наличии воспалительных процессов в организме. Содержание ОПА при пародонтите повышается в сыворотке крови крыс в среднем на 54,9 %. Применение аписоловой мази снижает эту активность почти до уровня контроля, оставаясь в среднем выше, чем у интактных животных, на 17,2 %, что свидетельствует о благоприятном влиянии препарата на этот универсальный показатель воспаления. Регулярные аппликации аписоловой мази оказали выраженное противовоспалительное действие, поскольку их применение полностью предотвратило повышение сывороточной ОПА, вызванное длитель-

Таблица 1
Влияние аписоловой мази на степень атрофии альвеолярного отростка крыс

Группа животных	Степень атрофии, %
Интактная, n=12	21,4±0,7
«Перекисная модель», n=12	28,3±0,9 ($P_1 < 0,05$)
«Перекисная модель» + аписоловая мазь, n=12	20,2±0,8 ($P_1 > 0,05$; $P_2 < 0,05$)

Примечание. P_1 — достоверность рассчитана по отношению к интактным животным; P_2 — по отношению к «перекисной модели».

Таблица 2
Влияние аписоловой мази на функциональную активность слюнных желез в условиях моделирования пародонтита

Скорость слюноотделения, мл/мин	Группа		
	Интактные	Модель пародонтита	Модель пародонтита + аписоловая мазь
$M \pm m$	0,050±0,003	0,040±0,001	0,052±0,002
P_1		<0,001	>0,05
P_2			<0,001

Примечание. P_1 — достоверность рассчитана по отношению к контрольной группе животных; P_2 — по отношению к группе животных с пародонтитом.

Таблица 3

**Влияние аписоловой мази на биохимические показатели
сыворотки крови крыс с пародонтитом**

Показатели	Исходные данные	Пародонтит	Пародонтит + лечение аписоловой мазью
ОПА, мккат/л	2,84±0,40	4,40±0,23 P ₁ <0,05	3,33±0,26 P ₁ >0,05; P ₂ <0,05
ЩФ, мккат/л	3,09±0,21	5,00±0,32 P ₁ <0,05	5,17±0,61 P ₁ <0,05; P ₂ >0,05
КФ, мккат/л	1,21±0,18	1,33±0,15 P ₁ >0,05	1,09±0,06 P ₁ >0,05; P ₂ <0,05
МДА, мкмоль/л	0,62±0,08	1,38±0,10 P ₁ <0,05	0,81±0,08 P ₁ >0,05; P ₂ <0,05
Каталаза, мкат/л	0,49±0,03	0,38±0,02 P ₁ <0,05	0,52±0,03 P ₁ >0,05; P ₂ <0,05

Примечание. P₁ — достоверность по отношению к исходным значениям; P₂ — по отношению к группе животных с пародонтитом.

ным потреблением перекисленного масла.

При «перекисном» пародонтите в сыворотке крови отмечены изменения в активности ЩФ, при этом лечение не оказывало на данный показатель существенного влияния.

Активность КФ сыворотки крови крыс также мало изменяется под влиянием аписоловой мази.

Избыточное поступление с пищей перекисленного масла вызывает у крыс активацию протеолиза и в тканях пародонта, о чем можно судить по повышению ОПА в 1,6 раза в гомогенатах десны. После применения аписоловой мази этот показатель воспаления был достоверно неотличим от значений здоровых крыс.

Моделирование пародонтита, наряду с интенсификацией протеолиза, вызвало разрушение мембран клеток тканей пародонта, о чем свидетельствует активация лизосомального фермента КФ в гомогенатах десны животных, получавших перекисленное масло (табл. 4). Этот показатель на фоне моделирования пародонтита увеличивается в 2,2 раза (P₁<0,001). Регулярные аппликации аписоловой мази способствовали досто-

верному снижению активности КФ в тканях пародонта.

В сыворотке крови и в гомогенатах пародонта у животных с пародонтитом определяется достоверное повышение содержания продукта перекисидации липидов — МДА и существенное снижение активности каталазы. Аппликации аписоловой мази вызывали снижение концентрации МДА и повышение активности каталазы.

Рассчитанный на основании полученных данных индекс АПИ характеризуется резким снижением при развитии патологии и существенным увеличением после применения аписоловой мази.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о негативном влиянии длительного потребления перекисей липидов на показатели воспаления в сыворотке крови и тканях пародонта экспериментальных животных. Проведенное лечение моделированного пародонтита аписоловой мазью на основе прополиса способствует значительному улучшению клинической картины заболевания: уплотняется десневой край, уменьшается кровоточивость и отечность десен.

Под влиянием аписоловой мази у крыс происходит нормализация биохимических показателей в сыворотке крови и пародонте, измененных вследствие развития пародонтита. Применение аписоловой мази оказало позитивное действие — снизило ОПА в крови и гомогенатах десны, что свидетельствует об определенном влиянии препарата на системный гомеостаз на фоне интоксикации перекисями.

Результаты проведенного исследования доказали нормализующее влияние аписоловой мази на изучаемые показатели воспаления и состояние мембран тканей пародонта у крыс, которым моделировали пародонтит. Это можно объяснить протекторную ролью прополи-

Таблица 4

**Влияние аписоловой мази на биохимические показатели
в тканях десны крыс**

Группа	ОПА, нкат/г	Активность КФ, мккат/г	Активность каталазы, мкат/г	Содержание МДА, мкмоль/г	АПИ, %
Контрольная (диета вивария)	32,3±2,4	3,2±0,5	9,06±0,71	15,10±1,60	60,4
Модель пародонтита P ₁	50,4±3,6 <0,05	7,0±0,8 <0,05	7,12±0,38 <0,05	28,60±2,00 <0,05	24,8
Модель пародонтита + аписоловая мазь P ₁ P ₂	35,6±2,3 >0,05 <0,05	4,2±0,4 >0,05 <0,05	8,32±0,42 >0,05 <0,05	21,44±1,37 <0,05 <0,05	38,8

Примечание. P₁ — достоверность рассчитана по отношению к контрольной группе; P₂ — по отношению к группе животных с пародонтитом.

са в ротовой полости на фоне избыточного поступления перекисей липидов. Известно, что прополис относится к сложным веществам и состоит из большого количества химических соединений, которые обуславливают широкий диапазон его фармакологического действия. Вещества, входящие в состав прополиса, способны диффундировать в ткани и оказывать непосредственное воздействие на обмен веществ, трофику и регенерацию [10].

Применение аписоловой мази в виде аппликаций на зубы и десну при экспериментальном пародонтите способствует улучшению функции слюнных желез, препятствует развитию воспаления в тканях пародонта и организма в целом, оказывает действие на антиоксидантно-прооксидантный статус слизистой оболочки полости рта.

Полученные данные дают основание рекомендовать аписоловую мазь для клинических испытаний в стоматологии.

Выводы

1. При «перекисном» пародонтите наблюдаются значительные биохимические сдвиги

в сыворотке крови, тканях пародонта, что свидетельствует об участии в патологическом процессе в пародонте всего организма. Наиболее значительные изменения претерпевают показатели прооксидантной и антиоксидантной систем и уровень протеолиза.

2. Применение аппликаций аписоловой мази при моделировании пародонтита оказывало противовоспалительный, пародонтопротекторный эффект, нормализуя протеолиз и антиоксидантно-прооксидантную систему в крови и пародонте.

3. На основании полученных данных можно рекомендовать аписоловую мазь для клинических испытаний при воспалительных заболеваниях пародонта.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Деньга О. В.* Эффективность различных методов лечения хронического катарального гингивита / *О. В. Деньга, Д. Д. Жук // Вісник стоматології.* — 2004. — № 2. — С. 68-73.

2. *Современные аспекты клинической пародонтологии* / под ред. Л. А. Дмитриевой. — М.: МЕДпресс, 2001. — 128 с.

3. *Козлянина Н. П.* Физиологическая антиоксидантная система десны и кости альвеолярного отростка в норме и при патологии: дис. ... канд. биол. наук / *Н. П. Козлянина.* — Одесса, 1989. — 204 с.

4. *Николаева А. В.* Макромикроскопические исследования зубочелюстной системы крыс при воздействии на верхний шейный симпатический узел / *А. В. Николаева // Материалы к макромикроскопической анатомии.* — К., 1965. — Вып. 3. — С. 96-101.

5. *Барабаш Р. Д.* Казеинолитическая и БАЭЭ-эстеразная активность слюны и слюнных желез крыс в постнатальном онтогенезе / *Р. Д. Барабаш, А. П. Левицкий // Бюллетень экспериментальной биологии.* — 1973. — № 8. — С. 65-68.

6. *Левицкий А. П.* Сравнительная оценка трех методов определения активности фосфата слюны / *А. П. Левицкий, А. И. Марченко, Т. Л. Рыбак // Лабораторное дело.* — 1973. — № 10. — С. 624-625.

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

8. *Гирин С. В.* Модификация метода определения активности каталазы в биологических субстратах / *С. В. Гирин // Лабораторная диагностика.* — 1999. — № 4. — С. 45-46.

9. *Орехова Л. Ю.* Возможные пути влияния на репаративный остеогенез при заболеваниях пародонта / *Л. Ю. Орехова, О. В. Прохорова, Т. В. Кудрявцева // Пародонтология.* — 2000. — № 2. — С. 19-24.

10. *Бойченко Т. Е.* Обґрунтування вибору засобів гігієни на основі механізму їх дії / *Т. Е. Бойченко, О. А. Марченко // Дентальні технології.* — 2007. — № 1. — С. 16-19.

УДК 616-092.4+616.355:616.314.17

Л. С. Кравченко, Г. Н. Солоденко, С. В. Щербakov, Н. Н. Новикова, С. А. Бас

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ МАЗИ НА ОСНОВЕ ПРОПОЛИСА ПРИ ПАТОЛОГИИ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА

Изложены результаты экспериментального исследования эффективности применения мази на основе прополиса у лабораторных крыс на фоне пародонтита. Были изучены прооксидантная (содержание малонового диальдегида (МДА)) и антиоксидантная (активность каталазы) системы сыворотки крови и их отношение (индекс АПИ). Установлено значительное увеличение протеолитической активности и содержания МДА, существенное снижение активности каталазы и АПИ, в частности у крыс с пародонтитом. Применение разработанной лечебной мази на основе прополиса нормализует саливацию, снижает активность протеаз, концентрацию МДА и увеличивает активность каталазы и АПИ.

Ключевые слова: пародонтит, протеолитическая активность, малоновый диальдегид, каталаза, антиоксидантно-прооксидантный индекс.

UDC 616-092.4+616.355:616.314.17

L. S. Kravchenko, G. N. Solodenko, S. V. Shcherbakov, N. N. Novikova, S. A. Bas

THE EXPERIMENTAL SUBSTANTIATION OF THE USE OF THE OINTMENT CONSISTING PROPOLIS AT PERIODONTAL TISSUES PATHOLOGIES

The results of the experimental study of the therapeutic effectiveness of the ointment consisting propolis in laboratorial rats at the periodontitis are given. The indices of prooxidant (concentration of malonic dialdehyde (MDA)) and antioxidant (activity of catalase) systems in blood serum and their ratio (index API) were studied. The considerable increase in contents activity of proteases and MDA, essential decrease in catalase activity, and index API, in particular, were determined in the rats with periodontitis. The application of the elaborated treatment ointment consisting propolis normalizes salivation, reduces activity of proteases, concentration of MDA and increases activity of catalase and antioxidant-prooxidant index (API).

Key words: periodontitis, activity of proteases, malonic dialdehyde, catalase, antioxidant-prooxidant index.

В. Й. Кресюн, *чл.-кор. АМНУ, д-р мед. наук, проф.*,Т. В. Трегуб, *канд. мед. наук,*Е. О. Пахомова, *канд. біол. наук,*О. О. Протункевич, *канд. біол. наук,*С. Б. Стречень, *канд. мед. наук, доц.,*Г. Г. Відавська, *канд. мед. наук, доц.*

ВПЛИВ МІНЕРАЛЬНОГО КОНЦЕНТРАТУ «ВІТА» НА ПЕРЕКИСНЕ ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ КРОВІ У ХВОРИХ НА ВИРАЗКОВУ ХВОРОБУ ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ

Одеський державний медичний університет

На ранніх етапах зсуви кислотно-лужної рівноваги, крім буферної системи для забезпечення постійного внутрішньоклітинного рН, включають гомеостатичні молекулярні механізми тканин, що спрямовані на зв'язування надлишку протонів при ацидозі й утворення органічних кислот при дефіциті протонів у разі алкалозу, так званий метаболічний гомеостаз. Так, діабетоподібна спрямованість обмінних процесів при ацидозі виражається переважанням процесів глюконеогенезу, що супроводжується зв'язуванням іонів водню при утворенні нейтральної сполуки — глюкози. Одночасно зменшується утворення кислих метаболітів у гліколізі та циклі трикарбонових кислот. При алкалозі, навпаки, прискорення функціонування гліколізу та циклу трикарбонових кислот сприяє утворенню органічних кислот, спрямованих на збереження рН. При цьому знижується швидкість процесів глюконеогенезу [1]. Посилення пероксидації ліпідів в умовах окисненого середовища і дефіциту відновлених метаболітів, у тому числі відновленого глутатіону, збільшує проникність мембран для іонів кальцію, що підтримують прискорене утворення органічних кислот [2]. Регуляторне значення посилення перекисних процесів в умовах метаболічного ацидозу при підвищенні віднов-

лювальних властивостей і надлишку відновлених еквівалентів, у тому числі відновленого глутатіону, як спостерігали у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки [3], й у випадку підвищення окиснювальних властивостей при дефіциті відновлювальних еквівалентів при алкалозі буде діаметрально протилежним.

Кількість препаратів антиацидотичної дії, що застосовуються в медицині, є невеликою. Одним із таких засобів є лікарський препарат «Намацит» (реєстр лікарських засобів України 1997 р.), створений для профілактики і лікування гепатитів і цирозів печінки різної етіології у дітей і дорослих, гіпоксії у вагітних, плода і новонароджених, для профілактики і лікування карієсу і пародонтиту у дітей і дорослих. На основі лікарського препарату «Намацит» розроблена й отримала дозвіл Міністерства охорони здоров'я і Держстандарту України лікувально-профілактична харчова добавка для виготовлення напоїв і домінералізованих вод «Віта», яка містить як лікарський препарат субстрат, так і активатори реакцій карбоксилювання — початкових реакцій біосинтезу [3; 4].

Метою даної роботи було вивчення впливу мінерального концентрату «Віта» на перекисне окиснення ліпідів в еритроцитах і плазмі крові у хворих на

виразкову хворобу дванадцятипалої кишки.

Матеріали та методи дослідження

Робота виконана на основі клінічних і біохімічних досліджень у 210 хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки (ВХ ДПК) віком від 18 до 50 років, з яких чоловіки становили 75,2%. Хворі знаходилися на лікуванні в 411-му ЦВКГ. Клінічні групи були однорідними за статтю і віком, а також характеристиками клінічного стану.

Діагноз ВХ ДПК встановлювали на основі ендоскопічного дослідження. Езофагогастродуоденоскопію (ЕФГДС) проводили вранці натще, використовували апарат «Olympus GIF Type 2T10» (Японія) під місцевою анестезією 2%-м розчином лідокаїну. Кислотопродукуючу функцію шлунка визначали методом інтрагастральної рН-метрії індикатором кислотності шлунка (ІКШ-2) й інтрагастрографом АТ-внутрішньошлункового рН з подальшою комп'ютерною обробкою інформації (за методикою В. М. Чорнобрового).

Контрольну групу утворили 36 здорових людей — донорів крові. У дослідних групах було по 70 хворих. Медикаментозне лікування, рекомендоване сучасними клінічними протоколами, проводилось у всіх групах

Таблиця 1

**Вплив комплексного медикаментозного лікування
і мінерального концентрату «Віта» на вміст МД і ДК
ненасичених жирних кислот у плазмі крові
у хворих на ВХ ДПК, мкмоль/мл**

Група	Малоновий діальдегід	Дієнові кон'югати
Контроль	1,26±0,14	0,25±0,01
Медикаментозна терапія: до лікування після лікування	4,21±0,58 6,05±0,34*, **	0,56±0,07* 1,24±0,10*, **
Мінеральний концентрат «Віта»: до лікування після лікування	5,58±0,39* 3,26±0,40*, **	0,56±0,05* 0,38±0,05**

Примітка. У табл. 1–4: * — $P < 0,05$ щодо контролю; ** — $P < 0,05$ щодо показників до лікування.

Таблиця 2

**Вплив комплексного медикаментозного лікування
і мінерального концентрату «Віта» на вміст
МД і ДК ненасичених жирних кислот в еритроцитах крові
у хворих на ВХ ДПК, мкмоль/мл**

Група	Малоновий діальдегід	Дієнові кон'югати
Контроль	1,36±0,13	0,16±0,03
Медикаментозна терапія: до лікування після лікування	7,35±0,58* 4,21±0,61*, **	0,52±0,04* 0,65±0,06*
Мінеральний концентрат «Віта»: до лікування після лікування	5,99±0,46* 3,73±0,38*, **	0,64±0,05* 0,36±0,04*, **

(омепразол і етіотропна терапія). Третя група хворих, крім медикаментозного лікування, отримувала комплекс мінеральних сполук «Віта» у вигляді 2%-го водного розчину в кількості 100 мл за 15–30 хв до прийому їжі протягом 1 міс. [4].

В еритроцитах і плазмі крові у хворих на ВХ ДПК для судження щодо перекисних процесів до і після курсів медикаментозного лікування із застосуванням комплексу мінеральних сполук визначали вміст малонового діальдегіду (МД) за допомогою реакції з тіобарбітуровою кислотою [5], дієнових кон'югатів (ДК) ненасичених жирних кислот за методом І. Д. Стальної [6], активність глутатіонредуктази (ГТР) спектрофотометрично за приростом НАДФН [7] і активність супероксиддисмутази (СОД) за її здатністю гальмувати реакцію відновлення нітротетразолієвого синього [8].

Отримані матеріали обробляли статистично на комп'ютері за допомогою програми Excel. Були використані параметричні критерії відмінностей: середня арифметична (X) і похибка середньої (SX). Оцінку значущості відмінностей виконували за допомогою критерію Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

У плазмі й еритроцитах крові у хворих із ВХ ДПК на фоні підвищення відновлювальних властивостей відзначають посилення перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), про що свідчать збільшення вмісту МД і ДК ненасичених жирних кислот (табл. 1, 2). Прискорення ПОЛ при підвищенні відновлювальних властивостей і надлишку відновлювальних еквівалентів спрямоване на підтримку окиснювальних властивостей у тканинах і рідинах організму за явищ метаболічного ацидозу.

Медикаментозне лікування у хворих на ВХ ДПК спричинює ще більше зростання вмісту МД і ДК у плазмі крові (див. табл. 1).

Застосування мінерального концентрату «Віта» вірогідно зменшує вміст як МД, так і ДК ненасичених жирних кислот (див. табл. 1).

В еритроцитах крові у хворих на ВХ ДПК медикаментозне лікування спричинює вірогідне зменшення вмісту МД, але не впливає на рівень ДК (див. табл. 2).

Мінеральний концентрат «Віта» в еритроцитах крові у хворих на ВХ ДПК спричинює вірогідне зниження рівня МД і ДК ненасичених жирних кислот (див. табл. 2).

Підвищення активності ГТР у хворих на ВХ ДПК у плазмі й еритроцитах крові пов'язано з загальним підвищенням в організмі хворих рівня відновлювальних еквівалентів, оскільки активність ГТР безпосередньо залежить від вмісту в середо-

вищі відновлених нікотинамідних коферментів (табл. 3, 4).

На фоні нормалізації окисно-відновних властивостей після лікування хворих на ВХ ДПК [3] відзначають зниження активності ГТР до нормальних значень при всіх способах лікування як у плазмі, так і в еритроцитах крові (див. табл. 3, 4).

Активність СОД у плазмі крові в усіх групах хворих із ВХ ДПК не змінюється (див. табл. 4). В еритроцитах крові у хворих активність СОД знижується порівняно з контролем і нормалізується при всіх способах лікування (див. табл. 4).

Висновки

Таким чином, у плазмі й еритроцитах крові у хворих на ВХ ДПК на фоні зростання відновлювальних властивостей і вмісту відновлювальних еквівален-

Таблиця 3

Вплив комплексного медикаментозного лікування і мінерального концентрату «Віта» на активність ГТР (нмоль/с у 1 мл) і СОД (ум. од.) у плазмі крові у хворих на ВХ ДПК

Група	Активність глутатіон-редуктази, нмоль/(мл·с)	Активність супероксид-дисмутази, ум. од.
Контроль	84,2±3,0	0,180±0,020
Медикаментозна терапія: до лікування після лікування	123,3±4,7* 72,0±6,8**	0,178±0,008 0,165±0,006
Мінеральний концентрат «Віта»: до лікування після лікування	114,3±7,6* 66,6±8,2**	0,178±0,007 0,188±0,003

Таблиця 4

Вплив комплексного медикаментозного лікування і мінерального концентрату «Віта» на активність ГТР (нмоль/с у 1 мл) і СОД (ум. од.) в еритроцитах крові у хворих ВХ ДПК

Група	Активність глутатіон-редуктази, нмоль/(мл·с)	Активність супероксид-дисмутази, ум. од.
Контроль	94,1±5,5	0,220±0,025
Медикаментозна терапія: до лікування після лікування	140,0±9,0* 65,9±7,2*, **	0,152±0,008* 0,192±0,003**
Мінеральний концентрат «Віта»: до лікування після лікування	153,7±5,7* 92,2±3,6**	0,127±0,003* 0,182±0,006**

тів спостерігають підвищення активності ГТР і ПОЛ, про що свідчить збільшення рівня МД і ДК ненасичених жирних кислот, спрямоване на підвищення окиснювальних властивостей у тканинах і рідинах організму при явищах метаболічного ацидозу. Активність СОД, що залежить від присутності в середовищі кисню, вміст якого при ацидозі знижений, зменшується в еритроцитах крові.

Медикаментозна терапія хворих на ВХ ДПК спричинює ще більше збільшення в плазмі крові вмісту ДК і МД, зменшуючи лише вміст МД в еритроцитах при високому вмісті ДК.

Застосування мінерального концентрату «Віта», що має антиацидотичну й анаболічну дію, вірогідно зменшує вміст МД і

ДК ненасичених жирних кислот у плазмі й еритроцитах крові у хворих на ВХ ДПК на фоні нормалізації окисно-відновних властивостей.

Після лікування в усіх групах хворих відзначають зниження активності ГТР до нормальних значень як у плазмі, так і в еритроцитах крові, активність СОД нормалізується в еритроцитах.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Принципове* обґрунтування та розробка засобів і методів інтегральної профілактики та базисної терапії розповсюджених хронічних захворювань людини та тварин / Д. О. Мельничук, В. О. Пахомова, Г. Ф. Білоклицька [та ін.] // *Досягнення біології та медицини*. — 2004. — № 2 (4). — С. 78-85.

2. *Биохимия* : учебник для вузов / под ред. Е. С. Северина. — М. : ГЭОТАР-МЕД, 2003. — 111 с.

3. *Влияние* минерального концентрата «Вита» на состояние окисленных и восстановленных форм никотин-амидных коферментов крови у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / Т. В. Трегуб, В. А. Пахомова, М. С. Протункевич, Д. А. Мельничук // *Вісник курортології, фізіотерапії та медреабілітації*. — 2008. № 3. — С. 16-19.

4. *Технические условия* Украины: ТУ У 00363493-001-97 Минеральный концентрат «Вита» для приготовления воды искусственно-минерализованной и доминерализованной лечебно-профилактической «Аквавита» / Д. А. Мельничук, В. И. Циприян, В. А. Пахомова, Е. О. Пахомова [и др.] : Утв. МОЗ Украины № 5.08.07/400 от 13.03.97 г. Без ограничения срока действия. Регистр Госстандарта 19.02.98 № 095/003938.

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

6. *Стальная И. Д.* Метод определения диеновых конъюгат высших жирных кислот // *Современные методы в биохимии* / И. Д. Стальная ; под ред. В. Н. Ореховича. — М. : Медицина, 1977. — С. 63-64.

7. *Путилина Ф. Е.* Определение активности глутатионредуктазы / Ф. Е. Путилина // *Методы биохимических исследований (Липиды и энергетический обмен)* ; под ред. М. И. Прохоровой. — Л., 1982. — С. 181-183.

8. *Макаренко Е. В.* Комплексное определение активности супероксид-дисмутази и глутатионредуктазы у больных с хроническими заболеваниями печени / Е. В. Макаренко // *Лабораторное дело*. — 1987. — № 1. — С. 48-50.

УДК 576.31.7:615.272.4

В. Й. Кресюн, Т. В. Трегуб, Е. О. Пахомова, О. О. Протункевич, С. Б. Стречень, Г. Г. Відавська

ВПЛИВ МІНЕРАЛЬНОГО КОНЦЕНТРАТУ «ВІТА» НА ПЕРЕКИСНЕ ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ КРОВІ У ХВОРИХ НА ВИРАЗКОВУ ХВОРОБУ ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ

У плазмі й еритроцитах крові у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки на фоні зростання відновлювальних властивостей і збільшення вмісту відновлювальних еквівалентів спостерігають підвищення активності глутатіонредуктази і посилення перекисного окиснення ліпідів, про що свідчить збільшення вмісту малонового діальдегіду і дієнових кон'югатів ненасичених жирних кислот, спрямоване на підвищення окиснювальних властивостей у тканинах і рідинах організму при явищах метаболічного ацидозу. Активність супероксиддисмутази, що залежить від присутності в середовищі кисню, вміст якого при ацидозі знижений, не збільшується в плазмі крові та знижується в еритроцитах.

Застосування мінерального концентрату «Віта», що має антиацидотичну й анаболічну дію, вірогідно зменшує вміст малонового діальдегіду і дієнових кон'югатів ненасичених жирних кислот у плазмі й еритроцитах крові у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки на фоні нормалізації окисно-відновних властивостей.

Ключові слова: виразкова хвороба ДПК, дієнові кон'югати, малоновий діальдегід, глутатіонредуктаза, супероксиддисмутаза.

UDC 576.31.7:615.272.4

V. Y. Kresyun, T. V. Tregub, E. O. Pakhomova, O. O. Protunkevich, S. B. Strechen, G. G. Vidavska

INFLUENCE OF A MINERAL CONCENTRATE "VITA" ON PEROXIDATION LIPIDS OF BLOOD AT PATIENTS OF DUODENAL ULCER

In plasma and erythrocytes of blood at the patients of duodenal ulcer on a background of increase reduction properties and the increases of the contents reduction of equivalents observe increase of glutathionereductase activity and amplification peroxidation lipids, to what the increase of the contents malonic dialdehyde and diene conjugates of the not sated fatty acids directed on increase of oxidation properties in fabrics and liquids organism at the phenomena metabolic acidosis testifies. The activity superoxyddismutase, dependent from presence at environment of oxygen, which contents at metabolic acidoses is reduced, is not increased in plasma of blood and is reduced in erythrocytes.

Application of a mineral concentrate "Vita", having antiacidic and anabolic the action, authentically reduces the contents malonic dialdehyde and diene conjugates of the not sated fatty acids in plasma and erythrocytes of blood at the patients of duodenal ulcer on a background of normalization oxidation-reduction properties.

Key words: duodenal ulcer, glutathionereductase, malonic dialdehyde, diene conjugates, superoxyddismutase.

УДК 5:57.081.4:611.9:611.81:613.954:611-071.2

І. К. Нурметова

МАТЕМАТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ АНТРОПОМЕТРИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ІЗ ПАРАМЕТРАМИ РЕОЕНЦЕФАЛОГРАМИ У МІСЬКИХ ДІВЧАТОК ПІДЛІТКОВОГО ВІКУ ЗАЛЕЖНО ВІД СОМАТОТИПУ

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

Вступ

На сучасному етапі розвитку теоретичної медицини виникає потреба в універсальних ідеях і підходах, що дозволило б перейти на якісно новий рівень розуміння накопиченої величезної маси фактичного матеріалу. Однак і досі немає єдиного методологічного підходу, який би цілком задовольнив би дослідження всіх ієрархічних рівнів біологічних структур [1]. Найбільш перспективний напрямок для розв'язання даного питання — інтегральна антропологія, в основі якої лежить комплексний підхід до вивчення організму людини. Кожна людина — індивідуум, і тому для встановлення значення норми і меж її варіабельності необхідно враховувати всі морфофізіо-

логічні показники, у тому числі й соматотипологічний статус.

Регресійний аналіз давно використовується як один із найоптимальніших і доцільніших методів оцінки множинних зв'язків. Загальне призначення множинної регресії полягає в аналізі зв'язків між кількома незалежними та залежною змінними [2]. Математичні закони, які лежать в основі структурної організації живих систем, тільки-но починають застосовуватися у клініці. Практичне ж значення математичних моделей полягає в тому, що вони дають найдетальнішу кількісну характеристику поданих у них параметрів і формують чітку уяву про індивідів, які вивчаються. На підставі отриманих даних можна підрахувати відповідні значення нормальних параметрів і

кореляції між ними для подальших досліджень [3].

Метою нашої роботи було моделювання антропометричних параметрів з показниками реоенцефалограми у практично здорових міських дівчаток підліткового віку, що проживають у Подільському регіоні, залежно від соматотипу.

Матеріали та методи дослідження

Результати антропометричних і гемодинамічних досліджень 101 практично здорової міської дівчинки мезоморфного, ектоморфного й екто-мезоморфного соматотипів були взяті з банку даних матеріалів загальноуніверситетської тематики «Розробка нормативних критеріїв здоров'я різних вікових та статевих груп населення (підлітковий вік)». У групу обстежуваних входили дівчатка віком від 12 до 15 років (згідно зі схемою вікової періодизації онтогенезу (1965). За допомогою попереднього анкетування було відібрано представників української етнічної групи, які в 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 була проведена тестова скринінг-оцінка стану здоров'я. При встановленні будь-якої патології підлітків виключали з обстеження.

Реоенцефалографічні параметри реєстрували за допомогою комп'ютерного діагностичного комплексу. Багатофункціональний прилад був розроблений співробітниками Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова та науково-дослідного центру університету [4]. Було зареєстровано амплітудні, інтервальні показники церебральної реограми, параметри тону артерій, а також встановлені співвідношення між амплітудними й інтервальними показниками РЕГ.

Антропометричне обстеження проведено згідно з модифікацією методу J. Carter і В. Heath [5], визначення компонентного складу тіла — за методом J. Matiegka [6; 7]. У результаті соматотипування дівчаток було розподілено, залежно від соматотипу, на групи: мезоморфи (31 дівчинка), ектоморфи (50 осіб) і екто-мезоморфи (20 дівчаток).

Побудова математичних моделей кореляцій антропометричних параметрів з показниками церебральної реограми, залежно від соматотипу, проведена в пакеті "STATISTICA 5.5" (належить ЦНІТ ВНМУ ім. М. І. Пирогова, ліцензійний № АХХR910A374605FA) з використанням прямого покровокового регресійного аналізу. При проведенні даного аналізу нами були визначені такі умови:

1) кінцевий варіант моделі повинен мати коефіцієнт детермінації (R^2) не менше 0,50, тобто точність опису ознаки, що моделюється, не менша 50 %;

2) значення F-критерію — не менше 2,5;

3) кількість вільних членів, що включаються до моделі, повинна бути по можливості мінімальною.

Для побудови регресійних моделей були взяті показники реоенцефалографії, які найчастіше використовуються в клініці: амплітуда систолічної хвилі, час висхідної частини, час швидкого і повільного кровонаповнення, дикротичний і діастолічний індекси, середня швидкість швидкого і повільного кровонаповнення та показник тону всіх артерій.

Результати дослідження та їх обговорення

Встановлено, що всі коефіцієнти моделі *амплітуди систолічної хвилі у дівчаток-мезоморфів* мають достатньо високу вірогідність. Коефіцієнт детермінації R^2 на 50,2 % апроксимує допустимо залежну змінну. Оскільки $F = 5,04$ і практично не відрізняється від розрахункового значення (F критичне дорівнює 5,25), однозначно стверджувати, що регресійний лінійний поліном високозначущий ($P < 0,003$) ми не можемо, хоча результати дисперсійного аналізу підтверджують вірогідність поліному. Модель має вигляд такого лінійного рівняння:

$$EN1 (\text{дівчатка-мезоморфи}) = 0,308 - (0,015 \times \text{обхват стопи}) - (0,006 \times \text{товщину шкірно-жирової складки під нижнім кутом лопатки}) + (0,007 \times \text{ширину плечей}) - (0,005 \times \text{висоту пальцевої точки}) + (0,039 \times \text{ширину дистального епіфіза гомілки}),$$

де (тут і в подальшому) *передньозадні розміри* — у сантиметрах;

ширина дистальних епіфізів — у сантиметрах;

поздовжні розміри — у сантиметрах.

Усі коефіцієнти моделі *амплітуди систолічної хвилі у дівчаток-ектоморфів* мають достатньо високу вірогідність. Коефіцієнт детермінації R^2 на 55,8 % апроксимує допустимо залежну змінну. Оскільки $F = 9,04$, що є більшим за розрахункове значення (F критичне дорівнює 6,43), ми можемо стверджувати, що регресійний лінійний поліном високозначущий ($P < 0,001$), що підтверджується також результатами дисперсійного аналізу. Модель має вигляд такого лінійного рівняння:

$$EN1 (\text{дівчатка-ектоморфи}) = 0,249 + (0,008 \times \text{зовнішню кон'югату}) - (0,006 \times \text{поперечний середньогруднинний діаметр грудної клітки}) - (0,026 \times \text{мезоморфний компонент соматотипу}) - (0,002 \times \text{висоту акроміальної точки}) + (0,004 \times \text{обхват стегон}) - (0,004 \times \text{міжостьовий розмір таза})$$

Усі коефіцієнти моделі *амплітуди систолічної хвилі у дівчаток-екто-мезоморфів* мають достатньо високу вірогідність, за винятком вільного

члена (Intercept). Коефіцієнт детермінації R^2 на 83,4% апроксимує допустимо залежну змінну. Оскільки $F = 10,92$, що є більшим за розрахункове значення (F критичне дорівнює 6,13), ми можемо стверджувати, що регресійний лінійний поліном високозначущий ($P < 0,001$), що підтверджується також результатами дисперсійного аналізу. Модель має вигляд такого лінійного рівняння:

$$EN1 (\text{дівчатка-екто-мезоморфи}) = 0,122 - (0,008 \times \text{товщину шкірно-жирової складки на боку} + (0,030 \times \text{кістковий компонент маси тіла за Матейко} - (0,010 \times \text{обхват передпліччя у верхній частині}) + (0,003 \times \text{обхват грудної клітки при глибокому вдиху}) - (0,006 \times \text{передньозадній середньогруднинний діаметр грудної клітки}) - (0,008 \times \text{вік дівчаток}),$$

де (тут і в подальшому) компоненти маси тіла — у кілограмах;

вік підлітків — у роках.

Усі коефіцієнти моделі *тривалості висхідної частини у дівчаток-екто-мезоморфів* мають достатньо високу вірогідність, за винятком міжвертлюжного розміру таза. Коефіцієнт детермінації R^2 на 76,9% апроксимує допустимо залежну змінну. Оскільки $F = 9,30$, що є значно більшим за розрахункове значення (F критичне дорівнює 5,14), ми можемо стверджувати, що регресійний лінійний поліном високозначущий ($P < 0,001$), що підтверджується також результатами дисперсійного аналізу. Модель має вигляд такого лінійного рівняння:

$$EA (\text{дівчатка-екто-мезоморфи}) = 1,083 - (0,088 \times \text{ширину дистального епіфіза плеча} - (0,018 \times \text{товщину шкірно-жирової складки на гомілці}) + (0,051 \times \text{товщину шкірно-жирової складки на передпліччі}) - (0,050 \times \text{мезоморфний компонент соматотипу}) - (0,010 \times \text{міжвертлюжний розмір таза})$$

Половина коефіцієнтів моделі *тривалості швидкого кровонаповнення у дівчаток-мезоморфів* мають достатньо високу вірогідність, за винятком вільного члена (Intercept) і ширини дистального епіфіза гомілки. Коефіцієнт детермінації R^2 на 61,8% апроксимує допустимо залежну змінну. Оскільки $F = 14,59$, що є значно більшим за розрахункове значення (F критичне дорівнює 3,27), ми можемо стверджувати, що регресійний лінійний поліном високозначущий ($P < 0,001$), що підтверджується також результатами дисперсійного аналізу. Модель має вигляд такого лінійного рівняння:

$$EA1 (\text{дівчатка-мезоморфи}) = -0,029 + (0,001 \times \text{висоту пальцевої точки}) - (0,002 \times \text{товщину шкірно-жирової складки на боку}) + (0,006 \times \text{ширину дистального епіфіза гомілки})$$

Усі коефіцієнти моделі *тривалості швидкого кровонаповнення у дівчаток-ектоморфів* мають високу вірогідність. Коефіцієнт детермінації R^2 на 64,5% апроксимує допустимо залежну змінну. Оскільки $F = 42,61$, що є значно більшим за розрахункове значення (F критичне дорівнює 2,47), ми можемо стверджувати, що регресійний лінійний поліном високозначущий ($P < 0,001$), що підтверджується також результатами дисперсійного аналізу. Модель має вигляд такого лінійного рівняння:

$$EA1 (\text{дівчатка-ектоморфи}) = 0,035 - (0,003 \times \text{товщину шкірно-жирової складки під нижнім кутом лопатки}) + (0,002 \times \text{зовнішню кон'югату})$$

Більшість коефіцієнтів моделі *тривалості швидкого кровонаповнення у дівчаток-екто-мезоморфів* мають достатньо високу вірогідність, за винятком вільного члена (Intercept) і мезоморфного компонента соматотипу. Коефіцієнт детермінації R^2 на 86,6% апроксимує допустимо залежну змінну. Оскільки $F = 14,01$, що є значно більшим за розрахункове значення (F критичне дорівнює 6,13), ми можемо стверджувати, що регресійний лінійний поліном високозначущий ($P < 0,001$), що підтверджується також результатами дисперсійного аналізу. Модель має вигляд такого лінійного рівняння:

$$EA1 (\text{дівчатка-екто-мезоморфи}) = 0,010 - (0,004 \times \text{товщину шкірно-жирової складки на гомілці}) - (0,011 \times \text{ектоморфний компонент соматотипу}) + (0,003 \times \text{обхват гомілки у верхній частині}) - (0,011 \times \text{кістковий компонент маси тіла за Матейко}) + (0,005 \times \text{обхват гомілки у нижній частині}) - (0,008 \times \text{мезоморфний компонент соматотипу})$$

Усі коефіцієнти моделі *тривалості повільного кровонаповнення у дівчаток-екто-мезоморфів* мають достатньо високу вірогідність. Коефіцієнт детермінації R^2 на 85,7% апроксимує допустимо залежну змінну. Оскільки $F = 12,94$, що є значно більшим за розрахункове значення (F критичне дорівнює 6,13), ми можемо стверджувати, що регресійний лінійний поліном високозначущий ($P < 0,001$), що підтверджується також результатами дисперсійного аналізу. Модель має вигляд такого лінійного рівняння:

$$EA2 (\text{дівчатка-екто-мезоморфи}) = 1,090 - (0,137 \times \text{ширину дистального епіфіза плеча}) - (0,044 \times \text{мезоморфний компонент соматотипу}) - (0,094 \times \text{ширину дистального епіфіза стегна}) + (0,062 \times \text{обхват передпліччя у нижній частині}) - (0,029 \times \text{обхват кисті}) + (0,005 \times \text{обхват талії})$$

Більшість коефіцієнтів моделі *дикротичного індексу у дівчаток-екто-мезоморфів* мають достатньо високу вірогідність, за винятком вільного

члена (Intercept) і зовнішньої кон'югати. Коефіцієнт детермінації R^2 на 85,5 % апроксимує допустимо залежну змінну. Оскільки $F = 16,50$, що є значно більшим за розрахункове значення (F критичне дорівнює 5,14), ми можемо стверджувати, що регресійний лінійний поліном високозначущий ($P < 0,001$), що підтверджується також результатами дисперсійного аналізу. Модель має вигляд такого лінійного рівняння:

$$\begin{aligned} EN2H1 (\text{дівчатка-екто-мезоморфи}) = & \\ = 98,949 + (25,864 \times \text{ектоморфний компонент} & \\ \text{соматотипу}) - (9,360 \times \text{поперечний} & \\ \text{нижньогруднинний діаметр грудної клітки}) + & \\ + (2,857 \times \text{висоту вертлюжної точки}) - & \\ - (5,681 \times \text{ширина плечей}) + & \\ + (2,625 \times \text{зовнішню кон'югату}) & \end{aligned}$$

Практично всі коефіцієнти моделі *діастолічного індексу у дівчаток-екто-мезоморфів* мають достатньо високу вірогідність, за винятком вільного члена (Intercept). Коефіцієнт детермінації R^2 на 92,9 % апроксимує допустимо залежну змінну. Оскільки $F = 22,52$, що є значно більшим за розрахункове значення (F критичне дорівнює 7,12), ми можемо стверджувати, що регресійний лінійний поліном високозначущий ($P < 0,001$), що підтверджується також результатами дисперсійного аналізу. Модель має вигляд такого лінійного рівняння:

$$\begin{aligned} EN3H1 (\text{дівчатка-екто-мезоморфи}) = & \\ = 40,651 + (25,790 \times \text{ектоморфний компонент} & \\ \text{соматотипу}) - (4,343 \times \text{товщину} & \\ \text{шкірно-жирової складки на животі}) - & \\ - (9,016 \times \text{поперечний нижньогруднинний} & \\ \text{діаметр грудної клітки}) + (1,913 \times \text{висоту} & \\ \text{вертлюжної точки}) - (4,533 \times \text{ширину плечей}) + & \\ + (2,787 \times \text{обхват стегна}) + (4,001 \times \text{товщину} & \\ \text{шкірно-жирової складки на стегні}) & \end{aligned}$$

Більшість коефіцієнтів моделі *середньої швидкості швидкого кровонаповнення у дівчаток-екто-мезоморфів* мають достатньо високу вірогідність, за винятком вільного члена (Intercept) і поперечного нижньогруднинного діаметра грудної клітки. Коефіцієнт детермінації R^2 на 70,3 % апроксимує допустимо залежну змінну. Оскільки $F = 6,62$, що є більшим за розрахункове значення (F критичне дорівнює 5,14), ми можемо стверджувати, що регресійний лінійний поліном високозначущий ($P < 0,002$), що підтверджується також результатами дисперсійного аналізу. Модель має вигляд такого лінійного рівняння:

$$\begin{aligned} EN4A1 (\text{дівчатка-екто-мезоморфи}) = & \\ -2,519 + (0,432 \times \text{ширину дистального} & \\ \text{епіфіза плеча}) + (0,295 \times \text{ширину} & \\ \text{дистального епіфіза стегна}) - & \\ (0,045 \times \text{обхват талії}) + (0,147 \times \text{товщину} & \\ \text{шкірно-жирової складки на грудях}) + & \\ + (0,043 \times \text{поперечний нижньогруднинний} & \\ \text{діаметр грудної клітки}) & \end{aligned}$$

Усі коефіцієнти моделі *середньої швидкості повільного кровонаповнення у дівчаток-екто-мезоморфів* мають достатньо високу вірогідність. Коефіцієнт детермінації R^2 на 77,9 % апроксимує допустимо залежну змінну. Оскільки $F = 9,80$, що є більшим за розрахункове значення (F критичне дорівнює 5,14), ми можемо стверджувати, що регресійний лінійний поліном високозначущий ($P < 0,001$), що підтверджується результатами дисперсійного аналізу. Модель має вигляд такого лінійного рівняння:

$$\begin{aligned} EN4A2 (\text{дівчатка-екто-мезоморфи}) = & \\ = -5,490 + (0,862 \times \text{ширину дистального} & \\ \text{епіфіза плеча}) - (0,300 \times \text{товщину шкірно-} & \\ \text{жирової складки на передпліччі}) + (0,322 \times & \\ \times \text{товщину шкірно-жирової складки} & \\ \text{на грудях}) + (0,338 \times \text{мезоморфний компонент} & \\ \text{соматотипу}) - (0,096 \times \text{товщину шкірно-жирової} & \\ \text{складки на передній поверхні плеча}) & \end{aligned}$$

Більшість коефіцієнтів моделі *показника тонусу всіх артерій у дівчаток-ектоморфів* мають достатньо високу вірогідність, за винятком вільного члена (Intercept) та поперечного середньогруднинного діаметра грудної клітки. Коефіцієнт детермінації R^2 на 52,7 % апроксимує допустимо залежну змінну. Оскільки $F = 7,99$, що є більшим за розрахункове значення (F критичне дорівнює 6,43), ми можемо стверджувати, що регресійний лінійний поліном високозначущий ($P < 0,001$), що підтверджується результатами дисперсійного аналізу. Модель має вигляд такого лінійного рівняння:

$$\begin{aligned} EAC (\text{дівчатка-ектоморфи}) = 0,950 - & \\ - (1,004 \times \text{жировий компонент маси тіла} & \\ \text{за Сірі}) + (3,729 \times \text{обхват передпліччя} & \\ \text{у нижній частині}) - (3,127 \times \text{кістковий} & \\ \text{компонент маси тіла за Матейко}) + & \\ + (2,468 \times \text{товщину шкірно-жирової складки} & \\ \text{на грудях}) - (1,806 \times \text{вік підлітків}) + & \\ + (0,745 \times \text{поперечний середньогруднинний} & \\ \text{діаметр грудної клітки}) & \end{aligned}$$

Усі коефіцієнти моделі *показника тонусу всіх артерій у дівчаток-екто-мезоморфів* мають достатньо високу вірогідність. Коефіцієнт детермінації R^2 на 85,4 % апроксимує допустимо залежну змінну. Оскільки $F = 12,70$, що є значно більшим за розрахункове значення (F критичне дорівнює 6,13), ми можемо стверджувати, що регресійний лінійний поліном високозначущий ($P < 0,001$), що підтверджується результатами дисперсійного аналізу. Модель має вигляд такого лінійного рівняння:

$$\begin{aligned} EAC (\text{дівчатка-екто-мезоморфи}) = 97,210 - & \\ - (1,772 \times \text{обхват гомілки у нижній частині}) - & \\ - (7,884 \times \text{ширину дистального епіфіза} & \\ \text{плеча}) - (1,315 \times \text{товщину шкірно-жирової} & \\ \text{складки на боку}) + (9,153 \times \text{товщину} & \\ \text{шкірно-жирової складки на передпліччі}) - & \\ - (1,511 \times \text{обхват стегна}) + (0,865 \times \text{обхват} & \\ \text{грудної клітки під час паузи}) & \end{aligned}$$

Висновки

1. У результаті прямого покрокового регресійного аналізу у дівчаток-екто-мезоморфів було побудовано 9 моделей із 9 максимально можливих (враховуючи кількість обраних показників), що мають точність опису ознаки більше ніж 50 %; у дівчаток ектоморфного соматотипу — 3 моделі; у дівчаток мезоморфного соматотипу — 2 моделі.

2. При порівнянні моделей дівчаток різних соматотипів слід відзначити, що у дівчаток-екто-мезоморфів точність опису ознаки, що моделюється, вища (R^2 — від 70,3 до 92,9 %), ніж у дівчаток ектоморфного (R^2 — від 52,7 до 64,5 %) і мезоморфного соматотипів (R^2 — від 50,2 до 61,8 %).

3. У дівчаток екто-мезоморфного соматотипу найчастіше до моделей входять ширина дистального епіфіза плеча і мезоморфний компонент соматотипу (у 44,4 % випадків), поперечний нижньогруднинний діаметр грудної клітки і ектоморфний компонент соматотипу (у 22,2 % випадків). У дівчаток-ектоморфів найчастіше зустрічаються показник зовнішньої кон'югати і поперечний середньогруднинний діаметр грудної клітки (у 66,7 % випадків), а у дівчаток мезоморфного соматотипу — висота пальцевої точки і ширина дистального епіфіза гомілки (у 100 % випадків).

4. Як у дівчаток екто-мезоморфного, так і у дівчаток ектоморфного і мезоморфного соматотипів побудовані математичні моделі амплітуди систолічної хвилі (точність опису ознаки — 83,4, 55,8 і 50,2 % відповідно) і тривалості швидкого

кровонаповнення (точність опису ознаки 86,6, 64,5 і 61,8 % відповідно).

Перспективи подальших досліджень. Подальше застосування методів математичного моделювання і побудова регресійних моделей морфологічних і функціональних параметрів організму людини залежно від антропометричних і соматотипологічних характеристик для різних вікових груп населення (з урахуванням соматотипу) необхідні для індивідуального підходу до кожної особи й подальшого використання у клініці.

ЛІТЕРАТУРА

1. Шапаренко П. Ф. Принцип пропорциональности в соматогенезе / П. Ф. Шапаренко. — Вінниця, 1994. — 225 с.
2. Боровиков В. П. STATISTICA — Статистический анализ и обработка данных в среде Windows / В. П. Боровиков, И. П. Боровиков. — М.: Информационно-издательский дом «Филинъ», 1998. — 608 с.
3. Моделювання індивідуальних анатомічних та функціональних параметрів організму людини в нормі / І. М. Мороз, І. В. Сергета, І. В. Гунас [та ін.] // Вісник морфології. — 2006. — № 12 (2). — С. 127-130.
4. Портативний багатофункціональний прилад діагностики судинного русла кровоносної системи / Б. О. Зелінський, С. М. Злепко, М. П. Костенко [та ін.] // Вимірювальна та обчислювальна техніка в технологічних процесах. — 2000. — № 1. — С. 125-132.
5. Carter J. Somatotyping — development and applications / J. Carter, V. Heath. — Cambridge University Press, 1990. — 504 p.
6. Matiegka J. The testing of physical efficiency / J. Matiegka // Amer. J. Phys. Anthropol. — 1921. — Vol. 2, N 3. — P. 25-38.
7. Ковешников В. Г. Медицинская антропология / В. Г. Ковешников, Б. А. Никитюк. — К.: Здоров'я, 1992. — 200 с.

УДК 5:57.081.4:611.9:611.81:613.954:611-071.2

І. К. Нурметова

МАТЕМАТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ АНТРОПОМЕТРИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ІЗ ПАРАМЕРАМИ РЕОЕНЦЕФАЛОГРАМИ У МІСЬКИХ ДІВЧАТОК ПІДЛІТКОВОГО ВІКУ ЗАЛЕЖНО ВІД СОМАТОТИПУ

У практично здорових міських дівчаток-підлітків мезоморфного, ектоморфного і екто-мезоморфного соматотипів побудовано вірогідні моделі антропометричних параметрів із показниками реоенцефалограми. У дівчаток екто-мезоморфного соматотипу встановлена вища точність опису ознаки, що моделюється, та побудовано більше математичних моделей порівняно з представницями ектоморфного і мезоморфного соматотипів. Найчастіше до складу моделей у дівчаток екто-мезоморфного соматотипу входили ширина дистального епіфіза плеча і мезоморфний компонент соматотипу; у дівчаток-ектоморфів — показник зовнішньої кон'югати і поперечний середньогруднинний діаметр грудної клітки; у дівчаток мезоморфного соматотипу — висота пальцевої точки і ширина дистального епіфіза гомілки.

Ключові слова: реоенцефалографія, соматотип, кореляції, покрокова регресія, здорові підлітки.

UDC 5:57.081.4:611.9:611.81:613.954:611-071.2

I. K. Nurmetova

MATHEMATIC MODELING OF ANTHROPOMETRIC INDEXES WITH THE PARAMETERS OF RHEOENCEPHALOGRAPHY FOR THE URBAN GIRLS- ADOLESCENTS DEPENDING ON SOMATOTYPE

For healthy urban female adolescents of ectomorphic, ecto-mesomorphic and mesomorphic somatotypes the reliable models of anthropometric parameters are built with the indexes of rheoencephalogram. For the girls of ecto-mesomorphic somatotype higher exactness of description of sign which is designed is set, and more mathematical models are built as compared to ectomorphic and mesomorphic. Most often in the complement of models the width of distal epiphyses of shoulder and mesomorphic component of somatotype entered for the girls of ecto-mesomorphic somatotype; in ectomorphic is an index of external conjugates and transversal mesothoracic diameter of thorax; for the girls of mesomorphic somatotype is a height of dactylar point and width of distal epiphyses of shin.

Key words: rheoencephalography, somatotype, correlation, step-by-step regression, healthy adolescents.

ОСОБЕННОСТИ КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, ВОЗНИКШЕЙ НА ФОНЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ НАРУШЕНИЙ ГЕМОДИНАМИКИ

Харьковский национальный медицинский университет

Патологическая взаимосвязь хронической сердечной недостаточности (ХСН) со скрытой иммунологической недостаточностью может быть обусловлена возникающими при ХСН расстройствами микроциркуляции, усилением застоя, нарастанием гипоксии периферических тканей и миокарда, метаболическими расстройствами и проявляться нарушением как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета, в основе которых, видимо, лежат воспалительные повреждения тканей. В большинстве случаев основной причиной ХСН является ишемическая болезнь сердца (ИБС), которая встречается в анамнезе болезни более чем у 70–80 % больных с ХСН [1–5].

Цель настоящей работы — изучение закономерностей сдвигов показателей клеточного и гуморального иммунитета у больных с ХСН, возникшей на фоне ИБС, в зависимости от стадии нарушений гемодинамики, до и после общепринятой терапии.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 18 человек зрелого и пожилого возраста (35–65 лет). Из них 9 человек (группа А, контрольная) — больные с ИБС, со стабильной стенокардией напряжения, II функционального класса (ФК) (одышка, сердцебиение, ангинозные боли у

больных этой группы возникали при обычной физической нагрузке), с наличием ХСН II А стадии (застойные явления возникали на фоне умеренных нарушений гемодинамики). Среди 9 наблюдаемых (группа В) — больные с ИБС, III ФК (одышка, сердцебиение, ангинозные боли у больных этой группы возникали при незначительной физической нагрузке), ХСН II Б (застойные явления возникли на фоне глубоких нарушений гемодинамики). Длительность заболевания колебалась от 3 мес. до 5 лет. При определении ФК стенокардии напряжения пользовались критериями Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA), диагноз устанавливали на основании жалоб, анамнеза заболевания, данных объективного обследования, 6-минутного теста-ходьбы [6].

Исследовали иммунный статус дважды: до начала лечения и через 10 дней после начала терапии. Забор крови из локтевой вены проводили в утренние часы натощак. Для получения чистой суспензии лимфоцитов венозную кровь больных (2–3 мл), смешанную с этилендиаминтетрацетатом натрия (10 мМ), разбавляли изотоническим раствором NaCl (1 : 1) и центрифугировали в градиенте плотности фиколл-верографин ($d = 1,077$). Выделенные лимфоциты трижды промывали изотоническим раствором NaCl, ресуспендировали в 1 мл этого раствора,

и подсчитывали количество клеток в камере Горяева [7].

Определение популяций и субпопуляций лимфоцитов (иммунофенотипирование клеток) проводили с использованием панели моноклональных антител к поверхностным антигенам лейкоцитов человека (CD-маркеры) («Клоноспектр», Москва) методом иммунофлуоресцентной микроскопии. Изучали относительное и абсолютное содержание следующих клеток: CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD19⁺, а также определяли соотношение CD4⁺/CD8⁺ — иммунорегуляторный индекс (ИРИ). Учет результатов реакции производили непосредственно на предметных стеклах. Просмотр препаратов осуществляли на флуоресцентном микроскопе JenaVal производства Karl Zeiss (Германия). Результаты реакции учитывали через 24 ч после ее выполнения. Количество антигенположительных клеток определяли как проценты флуоресцирующих клеток при просмотре 200 лимфоцитов за вычетом процентов флуоресцирующих клеток в препарате отрицательного контроля [9]. Уровень крупно- и низкомолекулярных циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови определяли на спектрофотометре при длине волны 450 нм после преципитации 3,5%-м и 7%-м раствором полиэтиленгликоля (ПЭГ) 6000 (по методике Ю. А. Гриневича) [8].

Содержание сывороточных иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG) определяли методом радиальной иммунодиффузии в агаровом геле по G. Mancini с использованием наборов моноспецифических антисывороток к иммуноглобулинам разных классов, с помощью иммунодиффузионных планшетов производства «РЕАФАРМ» (Москва) [8]. Определение гемолитической активности комплемента производили по методике Л. С. Резникова [8]. Фагоцитарную активность нейтрофилов (ФАН) периферической крови определяли по унифицированному методу В. В. Меньшикова [8] с использованием микробной тест-культуры (*Staphylococcus aureus*, штамм 9198) по количеству опсонизированных и переваренных внутриклеточно частиц тест-культуры. Фагоцитарное число (ФЧ), фагоцитарный индекс (ФИ) и индекс бактерицидности нейтрофилов (ИБН) также определяли по унифицированному методу В. В. Меньшикова [8]. Количественное содержание цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО- α , а также С-реактивного белка (СРБ) определяли иммуноферментным методом с использованием наборов реагентов фирмы «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург).

Основная часть математических расчетов выполнена с

помощью пакета STATISTICA v. 6.0 (компания StatSoft, Inc®) [10].

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ иммунологических показателей, характеризующих состояние неспецифической иммунологической реактивности, больных с ХСН тяжелой степени (СН II Б стадии), возникшей на фоне ИБС, по сравнению с пациентами с ХСН средней степени тяжести (СН II А стадии) показал их исходное снижение. Так, ФЧ и ФИ через 30 и 120 мин инкубации, а также уровень комплемента до начала лечения существенно не отличались в обеих группах (табл. 1).

После лечения у больных обеих групп наблюдалась некоторая положительная динамика, которая в группе В характеризовалась достоверным увеличением ФИ через 30 и 120 мин инкубации — в 1,13 ($P<0,05$) и 1,12 раза ($P<0,05$), активности системы комплемента — в 1,2 ($P<0,05$), КФЧ — в 1,22 раза ($P<0,05$) по сравнению с исходными данными, однако эти изменения были незначительными по сравнению с контролем, в отличие от ИБН, который достоверно был выше как исходных — в 1,1 раза ($P<0,05$), так и контрольных — в 1,17 раза ($P<0,05$) данных.

Уровень комплемента был несколько выше контроля до начала лечения, затем, после общепринятой терапии, он несколько возростал — в 1,13 раза по сравнению с контрольным и достоверно — в 1,17 раза ($P<0,05$) по сравнению с исходным уровнем.

Полученные данные свидетельствуют о снижении защитной функции полиморфноядерных лейкоцитов, их поглотительной способности, а также активности системы комплемента, т. е. о снижении неспецифической иммунологической реактивности организма у больных с ХСН, сопровождающейся тяжелыми нарушениями гемодинамики, и формировании вторичной иммунологической недостаточности, требующей соответствующей медикаментозной коррекции.

Следующим этапом наших исследований стало изучение показателей клеточной специфической иммунологической реактивности (табл. 2).

Было установлено, что у больных группы В происходило снижение показателей интегрального CD3⁺-Т-лимфоцитарного пула в 1,3 раза, CD4⁺ — в 1,13 раза, CD8⁺ — в 1,2 раза, ИРИ — в 1,1 раза по отношению к контролю уже до начала лечения. Анализ вышеперечисленных показателей после про-

Таблица 1

Показатели неспецифической иммунологической реактивности у больных с хронической сердечной недостаточностью различной степени тяжести, $M \pm m$, $n = 9$

Показатель	Группа А до лечения	Группа В до лечения	А-В и значимость различия по U-критерию	Группа А после лечения	Группа В после лечения	А-В и значимость различия по U-критерию
Фагоцитарное число (30')	5,60 \pm 0,60	6,00 \pm 0,82	0,4	6,60 \pm 0,56	6,67 \pm 0,47	0,07
Фагоцитарное число (120')	7,30 \pm 0,62	7,33 \pm 0,73	0,03	6,60 \pm 0,48	6,78 \pm 0,52	0,18
КФЧ	0,80 \pm 0,09	0,81 \pm 0,06	0,01	1,04 \pm 0,09*	0,99 \pm 0,05*	-0,05
Фагоцитарный индекс (30')	34,60 \pm 2,20	35,33 \pm 2,09	0,73	39,10 \pm 1,85	40,00 \pm 1,52*	0,9
Фагоцитарный индекс (120')	38,40 \pm 2,44	42,44 \pm 2,04	4,04	45,20 \pm 2,44**	47,56 \pm 1,69*	2,36
ИБН	30,40 \pm 1,61	36,11 \pm 2,66	5,71	35,10 \pm 2,02*	41,11 \pm 1,76*	6,01*
Уровень комплемента, титр/мл	44,97 \pm 2,02	46,77 \pm 2,25	1,8	48,28 \pm 2,41	54,60 \pm 2,25*	6,32

Примечание. Группа А (контроль) — ХСН средней степени тяжести; группа В — ХСН тяжелой степени; * — $P<0,05$ — достоверность различий с контролем; ** — $P<0,01$ в группе А и В после лечения — достоверность различий с данными этих же групп до лечения.

Показатели клеточной специфической иммунологической реактивности у больных с хронической сердечной недостаточностью различной степени тяжести, $M \pm m$, $n = 9$

Показатель	Группа А до лечения	Группа В до лечения	А-В и значимость различия по U-критерию	Группа А после лечения	Группа В после лечения	А-В и значимость различия по U-критерию
Лейкоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	$6,78 \pm 0,64$	$7,08 \pm 0,61$	0,3	$6,94 \pm 1,16$	$7,21 \pm 0,80$	0,27
Абсолютное количество лимфоцитов, $\cdot 10^9/\text{л}$	$2,09 \pm 0,17$	$1,91 \pm 0,39$	0,09	$1,61 \pm 2,18^{**}$	$1,58 \pm 0,23$	-2,53
Нейтрофилы с/я, %	$56,60 \pm 2,84$	$62,00 \pm 3,75$	5,4	$62,90 \pm 3,35$	$65,56 \pm 3,28$	2,66
Моноциты, %	$4,10 \pm 0,46$	$4,67 \pm 0,50$	0,57	$4,30 \pm 0,45$	$5,11 \pm 0,68$	0,81
Лимфоциты, %	$32,20 \pm 2,48$	$26,78 \pm 3,90$	-5,42	$26,70 \pm 3,57$	$23,11 \pm 3,01$	-3,59
Т-л (CD3 ⁺), $\cdot 10^9/\text{л}$	$0,98 \pm 0,11$	$0,78 \pm 0,13$	-0,2	$0,74 \pm 0,07^*$	$0,73 \pm 0,13$	-0,01
Т-х (CD4 ⁺), $\cdot 10^9/\text{л}$	$0,34 \pm 0,05$	$0,30 \pm 0,07$	-0,04	$0,26 \pm 0,03^*$	$0,27 \pm 0,05$	0,02
Т-с (CD8 ⁺), $\cdot 10^9/\text{л}$	$0,22 \pm 0,03$	$0,18 \pm 0,03$	-0,04	$0,17 \pm 0,02^*$	$0,16 \pm 0,03$	-0,01
НК-кл (CD16 ⁺), $\cdot 10^9/\text{л}$	$0,15 \pm 0,02$	$0,15 \pm 0,02$	0,00	$0,13 \pm 0,01$	$0,13 \pm 0,03$	0,00
ИРИ (CD4 ⁺ /CD8 ⁺)	$1,60 \pm 0,10$	$1,51 \pm 0,14$	-0,09	$1,57 \pm 0,09$	$1,77 \pm 0,07$	0,2
Лейко-Т-клеточный индекс	$7,39 \pm 0,91$	$10,16 \pm 1,09$	2,77	$9,88 \pm 1,45$	$11,94 \pm 2,37$	2,06

Примечание. В табл. 2 и 3: группа А (контроль) — ХСН средней степени тяжести; группа В — ХСН тяжелой степени; * — $P < 0,05$; ** — $P < 0,01$ — достоверность различий с контролем.

веденного лечения показал, что пул — как CD3⁺-, так и CD4⁺-лимфоцитов — уменьшился в 1,1 раза, пул CD8⁺ — в 1,13 раза, однако полученные данные практически не отличались от соответствующих показателей контрольной группы ($(0,74 \pm 0,07) \cdot 10^9/\text{л}$, $(0,25 \pm 0,03) \cdot 10^9/\text{л}$, $(0,17 \pm 0,02) \cdot 10^9/\text{л}$). Общее количество лейкоцитов и содержание CD16⁺-лимфоцитов существенно не отличались от показателей контрольной группы как до, так и после лечения. Абсолютное количество лимфоцитов в обеих группах после общепринятой терапии уменьшалось, но в контрольной — достоверно в 1,3 раза ($P < 0,01$), а в исследуемой — недостоверно в 1,21 раза относительно исходного уровня. Лейко-Т-клеточный индекс до лечения был выше значений контроля в 1,4 раза, а после лечения — только в 1,2 раза, что связано с большим уменьшением интегрального CD3⁺-клеточного пула после лечения в контрольной группе.

Таким образом, полученные данные и отсутствие положительной динамики после проведенной терапии свидетельствуют

о более выраженных нарушениях клеточного звена иммунитета у больных исследуемой группы по сравнению с контрольной; очевидно, существует тесная взаимосвязь иммунологических сдвигов с тяжестью клинических проявлений и соответствующим прогнозом исхода ХСН.

Анализ показателей гуморальной специфической иммунологической реактивности показал, что количество CD19⁺-лимфоцитов в группе В до начала лечения исходно было ниже (в 1,24 раза) контрольного значения, после лечения выявлено дальнейшее уменьшение CD19⁺-клеточного пула (в 1,11 раза) относительно исходного уровня, практически достигающее значений контроля. Содержание IgG и IgM до начала проводимой терапии незначительно — в 1,1 раза — было выше контроля, а IgA — в 1,24 раза.

После лечения эта тенденция сохранилась в отношении IgG и IgA, количество которых незначительно (в 1,13 и 1,1 раза соответственно) было выше контрольных значений. Поэтому мы не можем говорить о за-

вершенности и полноценности иммунного ответа в исследуемой группе. При этом после проведенного лечения отмечалось незначительное повышение содержания низко- и высокомолекулярных ЦИК. Лейко-В-клеточный индекс до лечения был выше значения контрольной группы в 1,4 раза ($19,89 \pm 2,74$ против $14,52 \pm 2,38$), что свидетельствует о постоянной антигенной стимуляции гуморального звена иммунитета (табл. 3).

Далее изучали содержание цитокинов в крови. Установлено, что исходное содержание ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 в сыворотке крови до начала лечения было в 1,98; 1,27; 1,67 раза соответственно выше значений контроля. После проведенного лечения уровни ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 имели тенденцию к снижению относительно исходных значений в 1,68; 1,02; 1,05 раза соответственно, но при этом оставались в 1,15; 1,49 и 1,58 ($P < 0,05$) раза выше контрольных. Содержание ИЛ-4 не отличалось от показателей пациентов контрольной группы как до, так и после лечения.

Полученные результаты свидетельствуют об исходном уве-

Показатели гуморальной специфической иммунологической реактивности у больных с хронической сердечной недостаточностью различной степени тяжести, $M \pm m$, $n = 9$

Показатель	Группа А до лечения	Группа В до лечения	А-В и значимость различия по U-критерию	Группа А после лечения	Группа В после лечения	А-В и значимость различия по U-критерию
В-л (CD19 ⁺), ·10 ⁹ /л	0,52±0,06	0,42±0,07	-0,10	0,39±0,04**	0,38±0,07	-0,01
Лейко-В-клеточный индекс	14,52±2,38	19,89±2,74	5,37	19,10±3,01	22,60±4,06	3,50
IgA, г/л	2,19±0,23	2,72±0,30	0,53	2,29±0,25	2,52±0,37	0,23
IgG, г/л	13,78±0,80	15,11±0,77	1,33	14,91±1,30	16,89±1,09	1,98
IgM, г/л	2,03±0,14	2,26±0,26	0,23	2,17±0,16	2,10±0,23	-0,07
ЦИК с 3,5 % ПЭГ	0,06±0,00	0,06±0,01	0,00	0,07±0,00	0,07±0,00*	0,00
ЦИК с 7 % ПЭГ	0,08±0,01	0,08±0,01	0,00	0,10±0,01	0,09±0,01*	-0,01

личении содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке крови, повышении функциональной активности моноцитов-макрофагов, основных продуцентов цитокинов. Известно, что ИЛ-1 β и ИЛ-6 инициируют синтез белков острой фазы в печени, что приводит к увеличению уровня СРБ в крови в 1,12 раза до начала и в 1,2 раза после лечения по сравнению с контролем (табл. 4). Органические изменения в сердечной мышце — мощный стимул для синтеза цитокинов и СРБ, уровень которых, видимо, коррелирует с размерами очага повреждения и расстройствами микроциркуляции. Изложенное дает возможность сделать вывод о наличии воспалительного компонента в патогенезе ХСН, а мониторинг гомеостаза про- и противовоспалительных цитокинов и СРБ может быть дополнительным методом, позволяющим выделить

пациентов с повышенным риском развития осложнений.

Выводы

1. ХСН на фоне ИБС, в стадии глубоких нарушений гемодинамики, сопровождается снижением защитной функции полиморфноядерных лейкоцитов, их лизирующей активности, а также активности системы комплемента, увеличением уровней провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α) и СРБ по сравнению с контролем как до, так и после лечения, что свидетельствует о снижении неспецифической иммунологической реактивности и важной роли воспалительной реакции в прогрессировании коронарной недостаточности.

2. В специфическом клеточном звене иммунитета наблюдается более выраженная иммуносупрессия в основном за счет дисбаланса в количестве и функциональной активности

CD4⁺- и CD8⁺-лимфоцитов с более низким, по сравнению с контролем, значением ИРИ, что, видимо, связано с более тяжелым клиническим состоянием больных исследуемой группы.

3. Гуморальное специфическое звено иммунитета при ХСН тяжелой степени в сравнении с ХСН средней степени тяжести характеризуется повышением образования IgG и всех фракций циркулирующих иммунных комплексов как до, так и после общепринятой терапии, что свидетельствует о постоянной стимуляции гуморального звена.

Перспективы дальнейших исследований в данном направлении возможны, в частности, в виде изучения показателей клеточного и гуморального иммунитета у больных с ХСН различной степени тяжести, возникшей на фоне ИБС и осложнившейся гипостатической пневмо-

Таблица 4

Содержание цитокинов и С-реактивного белка в сыворотке крови у больных с хронической сердечной недостаточностью различной степени тяжести, $M \pm m$, $n = 9$

Показатель	Группа А до лечения	Группа В до лечения	А-В и значимость различия по U-критерию	Группа А после лечения	Группа В после лечения	А-В и значимость различия по U-критерию
ФНО- α , пкг/мл	59,28±7,55	117,62±18,42	58,34*	61,02±13,63	69,94±6,45	8,92
ИЛ-1 β , пкг/мл	50,16±17,05	63,90±13,61	13,74	41,78±7,12	62,38±12,72	20,6
ИЛ-6, пкг/мл	44,54±9,34	74,36±12,13	29,82	45,02±4,74	71,06±5,85	26,04*
ИЛ-4, пкг/мл	44,42±2,66	44,48±7,89	0,06	45,92±7,92	49,58±10,51	3,66
СРБ, мг/л	7,21±0,25	7,93±0,43	0,72	7,07±0,24	8,35±0,59	1,28

Примечание. Группа А (контроль) — ХСН средней степени тяжести; группа В — ХСН тяжелой степени; * — $P < 0,05$ — достоверность различий с контролем.

нией, до и после проведения традиционной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Скуинь Л. М. Иммунная система и вторичные иммунодефицитные состояния / Л. М. Скуинь // Медицинская помощь. — 2004. — № 3. — С. 25-27.

2. Воронков Л. Г. Хроническая сердечная недостаточность как иммунопатологический и дисметаболический синдром / Л. Г. Воронков // Украинский терапевтический журнал. — 2001. — № 1. — С. 17-20.

3. Заика М. В. Иммуновоспалительные изменения при формировании хронической сердечной недостаточности / М. В. Заика // Врачебная практика. — 2006. — № 4. — С. 39-43.

4. Тодоріко Л. Д. Цитокині — нова система регуляції захисних реакцій організму, їх роль у формуванні запалення / Л. Д. Тодоріко, К. В. Рихлецька // Клінічна та експериментальна патологія. — 2004. — Т. 3, № 1. — С. 91-96.

5. Барна О. М. Маркери запалення в стратифікації ризику серцево-судинних захворювань / О. М. Барна // Ліки України. — 2007. — № 115-116. — С. 6-11.

6. Перечен Н. Б. Применение пробы с 6-минутной ходьбой для оценки состояния больных с хронической сердечной недостаточностью / Н. Б. Перечен, А. Э. Кутузова, А. О. Недошивин // Клиническая медицина. — 2000. — № 12. — С. 31-33.

7. Прилуцкий А. С. Иммунодефицитные состояния в клинической практике. Варианты, клинико-лабораторные признаки, методы оценки / А. С. Прилуцкий // Лікування та діагностика. — 2004. — № 2. — С. 25-32.

8. Медицинские лабораторные технологии / под ред. А. И. Карпищенко. — СПб.: Интермедика, 1999. — Т. 2. — 656 с.

9. Тополян А. А. Стандартизация методов иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга человека / А. А. Тополян, И. А. Балдуева // Клиническая лабораторная диагностика. — 2001. — № 8. — С. 38-45.

10. Халафян А. А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных / А. А. Халафян. — 3-е изд. — М.: ООО «Бином-Пресс», 2007. — 512 с.

УДК 616.005.4:616.12-008.46-036.12-612.017

Е. А. Павлова

ОСОБЕННОСТИ КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, ВОЗНИКШЕЙ НА ФОНЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ НАРУШЕНИЙ ГЕМОДИНАМИКИ

При хронической сердечной недостаточности (ХСН) тяжелой степени, возникшей на фоне ишемической болезни сердца, как до, так и после проведенного лечения, по сравнению с ХСН средней степени тяжести установлено: снижение защитной функции полиморфноядерных лейкоцитов, их лизирующей активности и активности системы комплемента; увеличение уровней цитокинов ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6 и ФНО- α ; уменьшение интегрального CD3⁺-Т-клеточного пула за счет дисбаланса CD4⁺- и CD8⁺-лимфоцитов; повышение образования IgG и низкомолекулярных циркулирующих иммунных комплексов, что свидетельствует о дальнейшем нарушении неспецифической и специфической иммунологической реактивности.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность тяжелой степени, ишемическая болезнь сердца, клеточный и гуморальный иммунитет.

UDC 616.005.4:616.12-008.46-036.12-612.017

Ye. A. Pavlova

THE STATE OF CELLULAR AND HUMORAL IMMUNITY DURING CHRONIC CARDIAC INSUFFICIENCY WHICH ARISE ON BACKGROUND OF ISCHEMIC HEART DISEASE, IN DEPENDENCE ON DEGREE OF HAEMODINAMIC DISTURBANCES

At chronic cardiac insufficiency of severe degree, which arise during ischemic heart disease, both before and after basic therapy, in comparison with ischemic heart disease without chronic cardiac insufficiency it is established: a decrease in defensive function of polymorphonuclear leukocytes in the blood, their lytic activities and complement system activity; an increase in contents of IL-1, IL-4, IL-6, TNF- α cytokines, a decrease of integral CD3⁺-T-lymphocytes pool, due to disbalance in number of CD4⁺ and CD8⁺ T-cells; an increase in production of IgG and lowmolecular circulating immune complexes, which testify to further disturbances of specific and nonspecific immunologic reactivity.

Key words: chronic cardiac insufficiency, severe degree, ischemic heart disease, cellular and humoral immunity.

УДК 618.145-007.61

Н. М. Рожковська, д-р мед. наук, проф.,

В. О. Ситнікова, д-р мед. наук, доц.,

Д. М. Желєзов

КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ Й ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПОЄДНАНИХ ДОБРОЯКІСНИХ ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ ЕНДО- І МІОМЕТРІЯ

Одеський державний медичний університет

Гіперпластичні захворювання ендо- та міометрія залишаються однією з найбільш актуальних проблем сучасної гінекології у зв'язку з неухильним

зростанням захворюваності на рак ендометрія [1-3]. Цьому також сприяє збільшення середньої тривалості життя жінок, висока частота уrogenітальної

інфекції, стресогенних факторів зовнішнього середовища. Наводяться дані, що частота простої гіперплазії ендометрія без атипії збільшується з віком, що,

ймовірно, є наслідком фізіологічної ановуляції та відносної гіперестрогенії в пременопаузі. Частота атипової гіперплазії та поліпів ендометрія в меншій мірі залежить від вікових коливань рівня естрогенів [2; 4].

Провідним симптомом гіперпластичних процесів і раку ендометрія в пременопаузальному періоді є патологічні маткові кровотечі (60–70 % випадків). У близько 80 % хворих на рак ендометрія в анамнезі спостерігалися гіперпластичні процеси. Ризик малігнізації неатипової гіперплазії ендометрія в рак становить 5–15 % протягом 2–18 років [5; 8].

За даними багатьох дослідників, гіперпластичні процеси ендометрія в 25–50 % випадків поєднуються з міомою матки невеликих розмірів і аденоміозом. Тому питання оптимальної тактики ведення пацієнок з матковими кровотечами на фоні гіперпластичних процесів матки потребують більш детального вивчення імуногістохімічних, цитогенетичних і морфофункціональних особливостей ендометрія в пременопаузі [6; 7].

Метою дослідження стала оцінка імуногістохімічних, цитогенетичних і морфогістологічних особливостей поєднаних гіперпластичних процесів матки у жінок у пременопаузальному періоді.

Матеріали та методи дослідження

Під нашим спостереженням знаходилося 140 жінок у пременопаузі віком 39–49 років (середній вік — 44,3 року). Пацієнтки з гіперпластичними процесами ендометрія (110 хворих) утворили основну групу. З цієї кількості у 38 хворих діагностовані гіперпластичні процеси ендометрія (1-ша група); у 35 пацієнок — аденоміоз (2-га група); 38 пацієнок мали поєднані гіперпластичні процеси ендометрія (невеликі інтрамуральні міоми матки та гіперплазію ендометрія, аденоміоз і гіперплазію ендометрія — 3-тя група). Репрезентативну контрольну групу утворили 30 жінок віком 39–49 років, які звернули-

ся для профілактичного огляду і в яких не виявлено патології ендометрія. Критерії виключення в дослідження:

- 1) пременопаузальний період;
- 2) доброякісна (неатипова) рецидивуюча гіперплазія ендометрія.

Критерії виключення:

- 1) постменопаузальний вік;
- 2) атипова гіперплазія і рак ендометрія;
- 3) міома, що деформує порожнину матки;
- 4) збільшення довжини порожнини матки понад 9 см.

Усім пацієнткам проводили комплексне обстеження, що включало клінічні та параклінічні методи дослідження, згідно з наказами МОЗ України № 620 від 29.12.2003 р. та № 676 від 31.12.2004 р. «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги». При збиранні анамнезу звертали увагу насамперед на такі скарги, як розлади менструальної функції, тазові болі, порушення функції суміжних органів, безплідність. Докладно вивчали соматичний (екстрагенітальні захворювання) та гінекологічний анамнез, характер перенесених оперативних втручань та їх наслідки.

Ультрасонографію здійснювали в I та II фазу менструального циклу за допомогою сканерів Aloka-SSD 550, Aloka SSD-1700 (Японія) з використанням трансабдомінального (3,5 МГц) і трансвагінального датчиків (5,0–7,0 МГц) з функцією кольорового доплерівського картування та імпульсно-хвильової доплерометрії.

Імуногістохімічні дослідження зразків ендометрія виконували за допомогою стандартних наборів антитіл фірми ДАКО Cytomation (Denmark). Використовували моноклональні антитіла миші для естроген-рецепторів-альфа (ER-альфа), рецепторів прогестерону (PR) і маркера проліферації Ki-67 (клон MIB-1, ДАКО). Гістологічні дослідження виконували за стандартною методикою серійних зрізів.

Ендокриургічні втручання (гістерорезектоскопії, лапароско-

пії) виконували за типовою методикою (J. Phillips, 1991) за допомогою обладнання фірм “Karl Storz” (Німеччина), «Контакт» (Україна) з використанням апарата для високочастотної електрохірургії “Emet” (Польща). Знеболювання здійснювали шляхом комбінованого ендотрахеального наркозу.

Статистичну обробку результатів дослідження виконували за допомогою пакета комп'ютерних програм Microsoft Excel.

Результати дослідження та їх обговорення

Кожна друга пацієнтка пред'являла скарги на ациклічні маткові кровотечі, рясні менструації, загальну слабкість, запаморочення, вторинну анемію. Більшість пацієнок мали високій інфекційний індекс (дитячі інфекції, бактеріально-вірусні захворювання).

Кожна друга з обстежених хворих мала надмірну масу, кожна третя страждала від захворювань гастроінтестинальної, гепатобіліарної та серцево-судинної систем, у кожній четвертій визначались алергічні реакції. Кількість вагітностей, пологів і абортів у обстежених групах суттєво не відрізнялася, але звертали на себе увагу низький паритет, високий індекс абортів (3,4 абортів на 1 пологи). Внутрішньоматкову контрацепцію використовували 15 (13,6 %) жінок, оральні контрацептиви — 26 (23,6 %) пацієнок.

Відзначено високу частоту запальних захворювань геніталій, оперативних втручань на органах репродуктивної системи, доброякісних захворювань молочних залоз (ДЗМЗ). Вага гінекологічної та соматичної патології зростала зі збільшенням віку хворих і була найбільшою у пацієнок із поєднаними гіперпластичними процесами ендометрія (рис. 1, 2). При мікробіологічному дослідженні вмісту цервікального каналу, піхви й уретри виділені асоціації мікроорганізмів. Безплідність (як первинну, так і вторинну) частіше виявляли у пацієнок із супровідним аденоміозом, ендометріозом, запальними процесами

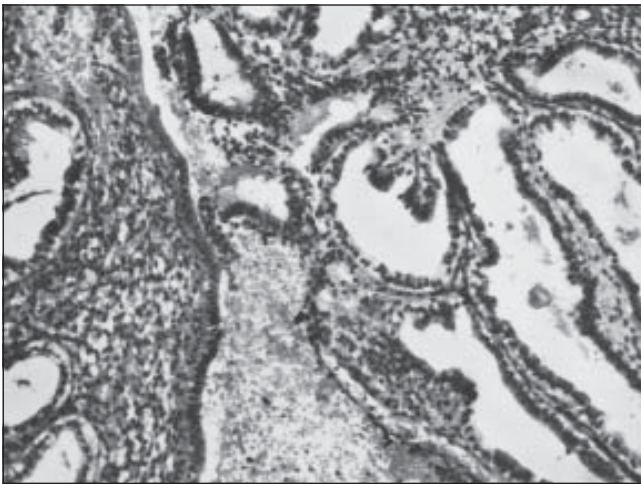


Рис. 1. Жінка 43 років. Змішана форма залозисто-кістозної гіперплазії ендометрія з фрагментами гіперпластичних поліпів. Забарвлення гематоксилін-еозином. Ок. $\times 20$. Об. $\times 10$

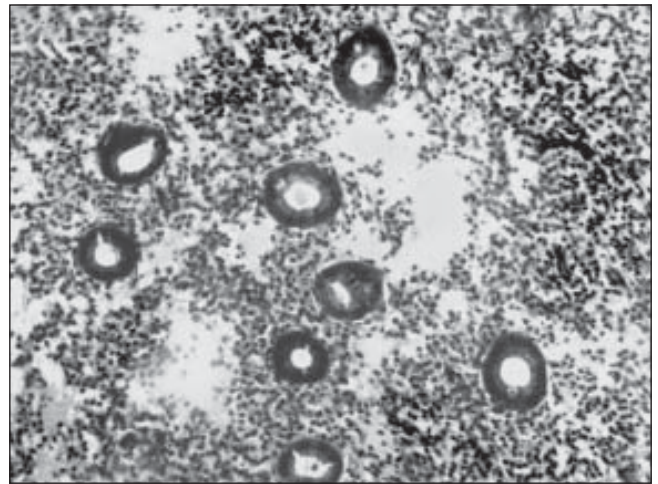


Рис. 2. Жінка 39 років. Залозисто-кістозна гіперплазія ендометрія, активна форма. Забарвлення гематоксилін-еозином. Ок. $\times 20$. Об. $\times 10$

органів репродуктивної системи, перенесеними оперативними втручаннями на органах малого таза і черевної порожнини, що ускладнювалися розвитком спайкового процесу.

Усім жінкам в анамнезі проводили від одного до п'яти лікувально-діагностичних вишкрібаних слизової оболонки матки, що виявляли доброякісні гіперпластичні процеси ендометрія (проста і складна неатипова гіперплазія, поліпи). Лікування естроген-гестагенними препаратами і прогестинами одержували 36 (32,7%) пацієнток протягом 1–6 міс. У кожній другій пацієнтки попереднє лікування виявилось малоефективним або було відмінено внаслідок непереносимості та побічних реакцій.

Імуногістохімічне дослідження зразків ендометрія, взятих при гістерорезектоскопії, діагностичному вишкрібанні матки або пайпель-біопсії, виявило зменшення експресії прогестеронових рецепторів при збереженому або зменшеному рівні експресії ER-альфа.

Рівні експресії прогестеронових рецепторів зі збільшенням віку хворих мали тенденцію до зменшення, на відміну від ER-альфа. Також зменшення експресії рецепторів естрогенів і прогестерону спостерігалось за наявності в анамнезі понад

трьох вишкрібаних слизової оболонки матки, хронічного ендометриту, хронічної рецидивної урогенітальної інфекції (уреаплазмоз, мікоплазмоз, хламідіоз тощо). При супровідному аденоміозі спостерігалися різноспрямовані коливання експресії ER і PR, збільшення рівня маркера проліферації Ki-67. При супровідній інтрамуральній міомі матки спостерігали більшу частоту позитивної експресії як естрогенових, так і прогестеронових рецепторів в ендо- та міометрії. У контрольній групі позитивна експресія ER і PR спостерігалася в усіх випадках, значення маркерів проліферації були негативними.

З урахуванням даних анамнезу, клінічної картини, супровідних захворювань, рівня експресії рецепторів стероїдних гормонів і маркерів проліферації були розроблені діагностично-лікувальні алгоритми ведення пацієнток пременопаузального віку з поєднаними гіперпластичними процесами ендо- та міометрія.

Так, хворим із позитивною експресією ER-альфа і PR у комплексному лікуванні, після нормалізації мікробіоценозу піхви, пропонували введення левоноргестрел-реалізуючої (20 мкг/день) внутрішньоматкової депо-системи. Пацієнткам зі зменшеною та різноспрямо-

ваною експресією рецепторів стероїдних гормонів і при тенденції до збільшення рівня маркерів проліферації перевагу віддавали хірургічному лікуванню — тотальній гістероскопічній резекції ендометрія.

Ефективність запропонованих лікувальних підходів оцінювали шляхом клінічного спостереження, оцінки стану менструальної функції, динамічного ультрасонографічного контролю, доплерометрії кровотоку в базальному шарі ендометрія, контрольних цитологічних і гістологічних досліджень.

Стійкий лікувальний ефект у вигляді аменореї через 6 міс. спостерігався у пацієнток при використанні левоноргестрел-звільнюючої системи в 93,5% у вигляді гіпоменореї й аменореї. В усіх цих випадках при кольоровій доплерометрії спостерігали зменшення показників швидкостей кровотоку в базальних артеріях матки. Незадовільний результат (експульсія системи, поновлення кровотеч) відмічено в 3 (6,5%) спостереженнях при супровідному аденоміозі та міомі матки; цим пацієнткам була виконана вагінальна гістеректомія.

У групі пацієнток після гістероскопічної резекції ендометрія спостерігали аналогічні показники ефективності проведеного лікування. Так, аменорея

розвинулась у 45 (70,3 %) жінок, гіпоменорея — у 17 (26,5 %) випадках. У пацієнок з аменореєю при ультразвуковій кольоровій доплерометрії через 7–30 днів після операції відзначалося припинення кровотоку в базальних і аркуатних артеріях матки. Цей ефект спостерігався протягом усього періоду спостереження (кожні 3–6 міс.) до 3 років. При ультрасонографії виявляли наявність синехій у порожнині матки. Нерегулярні маткові кровотечі в 2-й групі зберігалися у 5 (7,8 %) жінок із супровідною міомою матки й аденоміозом.

Після проведеного лікування більшість хворих обох груп відмічали покращання самопочуття, зникнення скарг і клінічних проявів захворювання. Випадків рецидивів захворювання або малігнізації протягом 3 років спостереження не було.

Таким чином, диференційовані підходи до лікування гіперпластичних процесів матки з урахуванням рецепторного профілю ендометрія, рівня експресії маркерів проліферації сприяють вірогідній позитивній динаміці симптомів захворювання і результатів лікування.

При гістологічному дослідженні підтверджували виявлену патологію ендо- та міометрія. У 15 випадках діагностовано залозисто-фіброзний поліп ендометрія, у 4 — фіброзний поліп ендометрія, у 31 випадку — просту, у 2 — складну гіперплазію ендометрія. У решті випадків відмічалися поєднані гіперпластичні процеси ендо- та міометрія.

Висновки

Покращання діагностики поєднаних гіперпластичних процесів матки полягає у комплексному використанні трансвагінального ультразвукового сканування, кольорового доплерівського картування кровотоку, гістероскопії, роздільного діагностичного вишкрібання ендоцервікса й ендометрія з подальшим гістологічним дослідженням та оцінкою рецепторного та проліферативного профілю ендометрія.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гладчук І. З. Гістероскопічна хірургія в лікуванні гіперпластичних процесів ендо- і міометрія / І. З. Гладчук, М. М. Кашталъян // Вісник нау-

кових досліджень. — 2002. — № 2. — С. 26-28.

2. Дубініна В. Г. Експресія рецепторів стероїдних гормонів при різних видах гіперпластичних процесів ендометрія / В. Г. Дубініна // Досягнення біології та медицини. — 2007. — № 1 (9). — С. 11-14.

3. Кондріков Н. И. Патология матки / Н. И. Кондріков. — М. : Практическая медицина, 2008. — 344 с.

4. Молекулярно-биологические аспекты патогенеза аденомиоза / И. Н. Волощук, Ю. А. Ромоданова, А. И. Ищенко, А. А. Бахвалова // Архив патологии. — 2007. — № 3. — С. 56-59.

5. Морфологические и иммуногистохимические параллели при гиперплазиях эндометрия / Е. А. Коган, И. В. Станоевич, Е. А. Кудрина, А. И. Ищенко // Архив патологии. — 2007. — № 6. — С. 21-24.

6. Hurskainen R. Levonorgestrel-releasing intrauterine system in the treatment of heavy menstrual bleeding / R. Hurskainen, J. Paavonen // Curr. Opin. Obstet. Gynaecol. — 2004. — Vol. 16, N 6. — P. 487-490.

7. The malignant potential of endometrial polyps / A. Ben-Arie, C. Goldschmit, Y. Laviv [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynaecol. Reprod. Biol. — 2004. — Vol. 115, N 2. — P. 206-210.

8. The role of transvaginal colour Doppler sonography in evaluation of abnormal uterine bleeding / S. Dragoevich, A. Mitrovic, F. Canovic [et al.] // Arch. Gynaecol. Obstet. — 2005. — Vol. 271, N 4. — P. 332-335.

УДК 618.145-007.61

Н. М. Рожковська, В. О. Ситнікова, Д. М. Железов
КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ Й ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПОЄДНАНИХ ДОБРОЯКІСНИХ ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ ЕНДО- І МІОМЕТРІЯ

У статті наведено результати комплексного обстеження і ведення 110 пацієнок пременопаузального віку з аномальними матковими кровотечами на фоні рецидивних доброякісних гіперпластичних процесів ендо- і міометрія. При переважно позитивній експресії рецепторів стероїдних гормонів і негативних значеннях маркерів проліферації використовували внутрішньоматкову левоноргестрел-видільну систему. Поліпшення діагностики і лікування поєднаних гіперпластичних процесів матки полягає в комплексному використанні трансвагінального ультразвукового сканування, кольорового доплерівського картування кровотоку, гістероскопії з роздільним діагностичним вишкрібанням ендоцервікса й ендометрія.

Ключові слова: гіперплазія ендометрія, міома матки, аденоміоз, ультрасонографія, доплерометрія, імуногістохімічний і проліферативний профілі.

UDC 618.145-007.61

N. M. Rozhkovska, V. O. Sytnikovsa, D. M. Zhelezov
CLINICO-MORPHOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL PECULIARITIES OF COMBINED BENIGN HYPERPLASTIC PROCESSES OF ENDO- AND MYOMETRIUM

The results of complex investigation and treatment of 110 premenopausal patients with abnormal uterine bleedings caused by recurrent hyperplastic processes of endo- and myometrium were observed. In cases with mostly positive expression of ER and PR in endometrium we used levonorgestrel-releasing intrauterine system. Improving of diagnosis and treatment of hyperplastic processes of endo- and myometrium consists of complex using of transvaginal sonography, dopplerometry, hysteroscopy with cervical and uterus curettage with histologic confirmation and estimated steroid receptors and proliferative profile of endometrium.

Key words: endometrial hyperplasia, uterine myoma, adenomyosis, ultrasonography, hysteroscopy, steroid receptors and proliferative profile of endometrium.

О. О. Сметюк,
М. М. Чеснокова,
Ю. І. Бажора, *д-р мед. наук, проф.*

ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ ГЛУТАТІОН-S-ТРАНСФЕРАЗ М1 І Т1 У МЕШКАНЦІВ ОДЕСЬКОЇ ОБЛАСТІ

Одеський державний медичний університет

Відомо, що розвитку різних патологічних станів сприяють не тільки фактори навколишнього середовища, але й індивідуальні спадкові особливості, які визначають різну чутливість і реакцію у людей популяції до впливу одних й тих самих середовищних факторів. Це, в свою чергу, запускає різні індивідуальні адаптаційні механізми, які можуть не спрацювати, що проявляється виникненням різних патологій. Індивідуальні спадкові особливості визначаються мутантними генами, які сумісні з антенатальним і постнатальним життям, але при впливі несприятливих факторів можуть призводити до розвитку того чи іншого патологічного стану [1; 2].

Однією з груп генів, що асоціюються з розвитком різних мультифакторіальних захворювань, є гени ферментів детоксикації ксенобіотиків [2–4]. Багатофункціональне суперсімейство глутатіон-S-трансфераз (ферментів II фази детоксикації ксенобіотиків) відіграє суттєву роль у забезпеченні резистентності клітин до перекисного окиснення ліпідів, вільних радикалів, алкілуванні білків; метаболізмі великої групи ксенобіотиків, у тому числі хіміотерапевтичних препаратів [5–7].

Однією з характерних особливостей ферментів цієї групи, зокрема глутатіон-S-трансферази- μ (*GSTM1*) і глутатіон-S-трансферази- θ (*GSTT1*), є міжіндивідуальна внутрішньопопуляційна варіабельність, зумовлена генетичним поліморфізмом, що визначає поділ популяції на групи, які різняться за швидкістю детоксикації ксенобіотиків та ендогенних суб-

стратів. Виявлено генний поліморфізм *GSTM1* і *GSTT1*, що характеризується протяжною делецією ділянки гена (близько 20 kb), в результаті чого порушується синтез молекули ферменту [8; 9]. За результатами багатьох досліджень поліморфізм глутатіон-S-трансфераз, зокрема гомозиготних делецій (нуль-алель) *GSTM1* і *GSTT1*, є однією з причин чутливості до згубної дії середовищних факторів і розвитку різних захворювань. Встановлена асоціація поліморфізму генів, які беруть участь у метаболізмі генотоксичних агентів, з ризиком розвитку онкологічних захворювань, ураження легеневої системи та порушень у системі «матри-плацента-плід» [10–18]. Таким чином, визначення наявності нуль-алелей *GSTM1* і *GSTT1* може стати допоміжним молекулярно-генетичним діагностичним критерієм у виявленні груп ризику, оцінці індивідуального ризику та проведення цілеспрямованих профілактичних заходів, зокрема при профвідборі для професій, пов'язаних зі шкідливим хімічним виробництвом.

Метою цієї роботи було визначення популяційної частоти нуль-алелей глутатіону-S-трансферази- μ і глутатіону-S-трансферази- θ у різних вікових групах мешканців Одеської області, порівняння показників із різних груп і встановлення вертикального розподілу поліморфізму даних генів залежно від вікового показника.

Матеріали та методи дослідження

Усього обстежено 205 осіб, з них 59 (28,8 %) немовлят, 70

(34,2 %) студентів віком від 17 до 23 років і 76 (37 %) літніх людей віком більше ніж 65 років. Як контрольна група була обрана група немовлят, що зазнала найменшого впливу факторів навколишнього середовища під час внутрішньоутробного розвитку.

Дослідження, що включали виділення ДНК зі зскрібків букального епітелію дорослих і пуповинної крові новонароджених, і подальше визначення поліморфізму *GSTM1* і *GSTT1* за допомогою мультиплексної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) проводилися на базі науково-дослідної лабораторії актуальних інфекцій клінічної біофізики ОДМУ.

Геномну ДНК виділяли зі зскрібків із слизової оболонки щоки обстежуваних за допомогою реагентів комерційного набору «ДНК-сорб-А» («Амплісенс», Москва) та з пуповинної крові новонароджених з допомогою реагентів відповідного комерційного набору «ДНК-сорб-Б» («Амплісенс», Москва). Поліморфні ділянки *GSTM1*, *GSTT1* ампліфікували за допомогою мультиплексної ПЛР на ампліфікаторі «Терцик» («ДНК-технологія», Москва) з використанням локусспецифічних олігонуклеотидних праймерів («Литех», Москва) згідно з протоколом для одномоментного аналізу поліморфізму *GSTM1* і *GSTT1* за M. Arand et al. (1996) [19].

Аналіз продуктів реакції проводили в 1%-му агарозному гелі з подальшим забарвленням етидіумбромідом і візуалізацією в прохідному УФ-світлі. Патерн розподілення продуктів ампліфікації *GSTM1* і *GSTT1* у ново-

народжених демонструє рисунок.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили з використанням критерію Стюдента (коефіцієнт ймовірності) та критерію Пірсона (критерій відповідності).

Результати дослідження та їх обговорення

Дані щодо поліморфізму генів *GSTM1* і *GSTT1* в обстежених групах наведені у табл. 1 і 2.

Відсотковий розподіл генного поліморфізму в групах новонароджених і студентів відповідає частоті нуль-алелей, встановлений для європеїдної раси, для *GSTM1* — 40–45 % і для *GSTT1* — 15–25 % (за даними OMIM) [8].

Особливий інтерес представляє група літніх людей. Цю групу було виділено із загальних досліджень і результати генотипування проаналізовано більш детально. Завдяки цьому, були отримані дані, що є новими в даній сфері досліджень. За критеріями ВООЗ, група літніх людей була поділена на три підгрупи за віковою ознакою: похилий вік (65–75 років), старечий (75–90 років) і довгожителі (старше 90 років). Частота мутацій у даних підгрупах така: делеція *GSTM1* — 64,7; 73,21; 6,67 % відповідно і делеція *GSTT1* — 17,65; 7,14; 0 % відповідно (див. табл. 2).

При порівнянні показників частоти делеції *GSTM1* у групі літніх людей — 72,37 % і вищій межі норми для європеїдної раси — 45 % виявилось, що ці показники вірогідно відрізняються ($P < 0,01$). У групі літніх людей з підвищенням вікового показника спостерігається вірогідне зниження частоти делецій *GSTT1* ($\chi^2 = 0,81$): похилий вік — 17,65 % ($P = 0,05$), старечий — 7,14 % ($P < 0,05$) і довгожителі — 0 % залежно від вікового показника.

Висновки

Отримані дані дозволяють зробити такі припущення:

— збільшення частоти делецій *GSTM1* з підвищенням вікового показника свідчить про низький вклад алелей *GSTM1* в адаптаційні можливості організму;

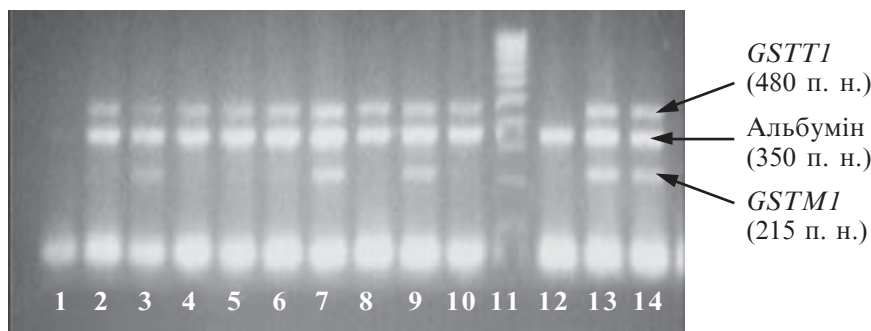


Рисунок. Продукти мультиплексної ПЛР: 11 — маркер молекулярної ваги («Біолайн», Великобританія)

Таблиця 1
Поліморфізм генів у групах дослідження, абс. (%)

Делеція гена	Частота мутації		
	Новонароджені, n=59	Студенти, n=70	Літні люди, n=76
del <i>GSTT1</i>	11 (18,64)	16 (22,85)	7 (9,21)
del <i>GSTM1</i>	24 (40,67)	33 (47,14)	54 (72,37)
del обох генів	7 (11,8)	9 (12,85)	6 (7,89)

Таблиця 2
Поліморфізм генів залежно від віку досліджуваних, абс. (%)

Делеція гена	Частота мутації за віком		
	65–74 роки, n=17	75–89 років, n=56	90–95 років, n=3
del <i>GSTT1</i>	3 (17,65)	4 (7,14)	0 (0)
del <i>GSTM1</i>	11 (64,7)	41 (73,21)	2 (66,67)
del обох генів	1 (5,88)	3 (5,35)	0 (0)

— зменшення частоти делецій *GSTT1* з підвищенням вікового показника свідчить про вплив алелей *GSTT1* на адаптаційні можливості організму.

У подальших дослідженнях перспективним є вивчення частоти делецій генів *GSTM1* і *GSTT1* у робітників хімічного виробництва з урахуванням стажу роботи і віку обстежуваних.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Поліморфізм* в генах человека, асоціюючихся з біотрансформацією ксенобіотиків / В. А. Спицын, С. В. Макаров, Г. В. Пай, Л. С. Бычкова // Вестник ВОГиС. — 2006. — Т. 10, № 1. — С. 97-105.
2. Board P. G. Biochemical genetics of glutathione-S-transferase in man / P. G. Board // Am. J. Hum. Genet. — 1981. — Vol. 33. — P. 36-43.
3. Eaton David L. Concise review of the glutathione S-transferases and their significance to toxicology / David L. Eaton, Theo K. Bammler // Toxicological sciences. — 1999. — Vol. 49. — P. 156-164.

logical sciences. — 1999. — Vol. 49. — P. 156-164.

4. *Nomenclature* for human glutathione transferases / B. Mannervik, Y. C. Awasthi, P. G. Board [et al.] // Biochem J. — 1992. — Vol. 282 (Pt. 1). — P. 305-306

5. Кулинский В. И. Обезвреживание ксенобіотиків / В. И. Кулинский // СОЖ. — 1999. — № 1. — С. 8-12.

6. *Асоціація* поліморфізма генів ферментів біотрансформації і детоксикації ксенобіотиків с особливостями бронхіальної астми у дітей / С. М. Гавалов, О. А. Рябова, В. А. Вавилин [и др.] // Аллергология. — 2000. — № 3. — С. 4-20.

7. Куценко С. А. Основы токсикологии / С. А. Куценко // Метаболизм ксенобіотиків. — СПб., 2002. — 492 с.

8. *On-line Mendelian inheritance* in man — <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>

9. Ross V. L. Chromosomal Mapping of the Human Mu Class Glutathione S-Transferases to 1p13 / V. L. Ross, P. G. Board, G. C. Webb // Genomics. — Vol. 18, Issue 1. — 1993, Oct. — P. 87-91.

10. *Ассоциация* полиморфных генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков с предрасположенностью к бронхиальной астме у детей с наследственной отягощенностью и без таковой / В. А. Вавилин, С. И. Макарова, В. В. Ляхович, С. М. Гавалов // *Генетика*. — 2002. — Т. 38, № 4. — С. 539-545.

11. *Фетисова И. Н.* Полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз в семьях с первичным бесплодием / И. Н. Фетисова // *Медицинская генетика*. — 2006. — Т. 5, № 11 (53). — С. 31-34.

12. *Ляхович В. В.* Роль ферментов биотрансформации ксенобиотиков в предрасположенности к бронхиальной астме и формировании особенностей ее клинического фенотипа / В. В. Ляхович, В. А. Вавилин, С. И. Макарова // *Вестник РАМН*. — 2000. — № 12. — С. 36-41.

13. *Glutathione S-transferase GSTM1 and GSTT1 polymorphisms and colorectal cancer risk: a prospective study* / D. M. Gertig, M. Stampfer, C. Haiman [et al.] // *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. — Vol. 7, Issue 11. — P. 1001-1005.

14. *Pooled analysis and meta-analysis of glutathione S-transferase M1 and bladder cancer* / L. S. Engel, E. Taioli, R. Pfeiffer [et al.] // *A HuGE review. Am. J. Epidemiol.* — 2002. — Vol. 156. — P. 95-109.

15. *Metabolic gene polymorphism frequencies in control populations* / S. Garte, L. Gaspari, A. K. Alexandrie [et al.] // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* — 2001. — Vol. 10. — P. 1239-1248.

16. *Glutathione-S-Transferase Polymorphisms and Colorectal Cancer: A Huge Review* / S. C. Cotton, L. Sharp, J. Little, N. Brockton // *American Journal*

of Epidemiology. — 2000. — Vol. 151, N 1. — P. 7-32.

17. *The Glutathione S-Transferase M1 Genotype in Ovarian Cancer* / Thomas A. Lallas, Sarah K. McClain, Mark S. Shahin, Richard E. Buller // *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. — 2000, June. — Vol. 9. — P. 587-590.

18. *Glutathione S-transferase mu locus: use of genotyping and phenotyping assays to assess association with lung cancer susceptibility* / S. Zhong, A. F. Howie, B. Ketterer [et al.] // *Carcinogenesis*. — 1991. — Vol. 12. — P. 1533-1537.

19. *A Multiplex Polymerase Chain Reaction Protocol for the Simultaneous Analysis of the Glutathione S-Transferase GSTM1 and GSTT1 Polymorphisms* / M. Arand, R. Muhlbauer, J. Hengstler [et al.] // *Analytical biochemistry*. — 1996. — Vol. 236. — P. 184-186.

УДК 575.174.015.3:577.152.2]-053(477.74)

О. О. Сметюк, М. М. Чеснокова, Ю. І. Бажора
ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ
ГЛУТАТІОН-S-ТРАНСФЕРАЗ M1 І T1 У МЕШКАНЦІВ
ОДЕСЬКОЇ ОБЛАСТІ

У роботі наведені результати частоти, з якою виявляються делеції генів глутатион-S-трансфераз M1 (*GSTM1*) і T1 (*GSTT1*) у різних вікових групах мешканців Одеської області. Встановлено, що в старшій віковій групі (65 років і більше) зі збільшенням віку частота делеції *GSTT1* суттєво змінюється.

Ключові слова: глутатион-S-трансфераза, *GSTM1*, *GSTT1*, генний поліморфізм.

UDC 575.174.015.3:577.152.2]-053(477.74)

O. O. Smetyuk, M. M. Tchesnokova, Yu. I. Bazhora
AGE PECULIARITIES OF POLYMORPHISM OF
GENES OF M1 AND T1 GLUTATHIONE-S-TRANSFERASES
IN ODESSA REGION HABITANTS

The work expounds the investigation results of deletion frequency of glutathione-S-transferases M1 (*GSTM1*) and T1 (*GSTT1*) that is met in habitants of Odessa region. The deletion frequency of *GSTT1* in the group of elderly people (65 years and more) was determined to change significantly simultaneously with the increase of age.

Key words: glutathione-S-transferase, *GSTM1*, *GSTT1*, gene polymorphism.

УДК 615.31:547.588.21]:616.831-005.4-092.9

С. А. Моргунцова,
І. Ф. Бєленічев, д-р біол. наук, проф.,
А. В. Абрамов, д-р мед. наук, проф.

ВПЛИВ ПОХІДНОГО ТІОХІНАЗОЛІНУ NC-224 НА МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ НЕЙРОНІВ СЕНСОМОТОРНОЇ ЗОНИ КОРИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ У ЩУРІВ З НЕОБОРОТНОЮ БЛАТЕРАЛЬНОЮ ОКЛЮЗІЄЮ ЗАГАЛЬНИХ СОННИХ АРТЕРІЙ

Запорізький державний медичний університет

Ішемічний інсульт порівняно з іншими нейродеструктивними процесами характеризується низкою особливостей, серед яких описуються не тільки первинні, а й вторинні ушкодження, що залежать від дислокації мозкових структур [1]. Серед та-

ких змін можуть бути: спадання малих артеріол, набухання клітин та окремих структур, просвітління цитоплазми чи каріоплазми [2].

При зниженні мозкового кровообігу до 35 мл/100 г тканини/хв відбувається первинна

реакція організму у вигляді пригнічення білкового синтезу, за відсутності змін — перехід на анаеробний гліколіз. Якщо зниження мозкового кровообігу переходить межу 20 мл/100 г тканини/хв, спостерігається енергетична нестача і порушується

цілісність мембран нейронів, запускається низка процесів, що можуть призвести до некрозу й апоптозу клітин в осередках ішемії. Ішемічний інсульт провокує також зниження ферментів антиоксидантного захисту й одночасно зменшення кількості антиоксидантів водорозчинної та жиророзчинної природи [3–5]. Поряд із цим відбувається підвищення концентрації іонів Ca^{2+} у нейронах, активація кальцієзалежної фосфоліпази, вивільнення та окиснення арахідонової кислоти. Наслідком цих процесів є підвищення вмісту лейкотрієнів, простагландинів. Це, в свою чергу, призводить до полегшення проникнення молекул води через гематоенцефалічний бар'єр і набухання мозку. Порушується морфофункціональна стабільність нервової тканини.

Найявний ряд фармакологічних препаратів нейропротекторного профілю не задовольняє існуючі потреби у лікуванні ішемічних інсультів. Поряд з тим відомо, що використання нейропротекторів у ранні терміни ішемії є одним із найоптимальніших методів у лікуванні патогенезу мозкових інсультів.

Метою нашого дослідження є вивчення нейропротекторного ефекту похідного тіохіназоліну NC-224 при моделюванні гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК).

Матеріали та методи дослідження

У роботі досліджено похідне тіохіназоліну NC-224, яке було синтезоване на кафедрі фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету (завідувач кафедри, д-р фарм. наук, проф. І. А. Мазур). Дослідження проводили на білих щурах лінії Вістар масою 170–200 г, отриманих із розплідника ІФТ АМН України. Усі дослідні маніпуляції та оперативні втручання здійснювали відповідно до «Положення про використання лабораторних тварин у біомедичних дослідженнях». Гостре порушення мозкового кровообігу спричинювали необоротною двобічною ок-

люзією загальних сонних артерій. Оперативне втручання проводили під етамінал-натрієвим наркозом (40 мг/кг), шляхом хірургічного доступу виділяли загальні сонні артерії, підводили під них шовкові лігатури та перев'язували [6].

Тварин було розділено на 5 експериментальних груп по 20 особин. Перша група — псевдооперовані тварини; друга — з ГПМК (контрольна); третя — з ГПМК, яким вводили пірацетам (500 мг/кг); четверта — з ГПМК, яким вводили N-w-нітро-L-аргінін (10 мг/кг); п'ята — з ГПМК, яким вводили NC-224 (25 мг/кг).

Препарати вводили внутрішньочеревинно зразу ж після виведення тварин з-під наркозу та 1 раз на добу протягом 4 діб (гострий період), та протягом 18 діб (відновлювальний період). Кожного дня визначали неврологічний статус тварин за шкалою McGrow [7]. Тяжкість стану визначали за сумою балів: до 3 балів — легкий стан, від 3 до 7 балів — середній, від 7 балів і вище — тяжкий стан. Відзначено парези, параліч кінцівок, тремор, манежні рухи, птоз, положення на боці, рухливість. Як прояв неврологічного дефіциту розглядали утримання шурів на стрижні діаметром 15 см зі швидкістю його обертання 3 об/хв. Тварин тестували щодня та виставляли суму балів. Після закінчення вказаних термінів тварин виводили з експерименту під етамінал-натрієвим наркозом шляхом декапітації. В експериментальних тварин вивільняли мозок, фіксували його у 10%-му розчині Буена (24 год) і за стандартною схемою заливали у парафінові блоки, з яких потім готували серійні фронтальні 5-мікронні гістологічні зрізи у ділянці постцентральної звивини (соматосенсорна кора). Для вивчення морфофункціонального стану нейронів IV–V шарів кори гістологічні зрізи депарфінували за стандартною методикою і забарвлювали галоціанін-хромовими галунами за Ейнарсоном для специфічного виявлення РНК [8]. Зображення

кори головного мозку отримували на мікроскопі Axioskop (Zeiss, Німеччина) та з допомогою 8-бітної CCD-камери COHU-4922 (COHU Inc., США) вводили до комп'ютерної системи аналізу зображень VIDAS-386 (Kontron Elektronik, Німеччина). Морфометричний аналіз клітин здійснювали в автоматичному режимі за допомогою макропрограми, розробленої у спеціалізованому середовищі програмування VIDAS-2.5 (Kontron Elektronik, Німеччина) [9].

Визначали такі показники:

— щільність нейронів, гліальних клітин, апоптичних і деструктивних нейронів (кількість клітин на 1мм^2 площі зрізу кори мозку);

— площу тіл нейронів, апоптичних і деструктивно змінених нейронів (у квадратних мікрометрах — мкм^2);

— концентрацію РНК у нейронах, апоптичних і деструктивно змінених нейронах (одиниці оптичної щільності, $O_{\text{ОП}}$), які розраховували як логарифм відношення оптичної щільності тіла клітини до оптичної щільності міжклітинної речовини.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням пакета статистичних програм "Statistica 4.0" (Statistica Inc., США).

Результати дослідження та їх обговорення

Двобічне перев'язування загальних сонних артерій спричинило тяжкі неврологічні зміни у тварин: паралічі, парези, птоз — з максимальним виявленням на 4-ту добу. Так, у цей термін середній бал за шкалою McGrow становив 19,7 бала, що відповідало тяжкому стану неврологічної симптоматики. На 4-ту добу в контрольній групі вижило 30 % тварин. Уведення щурів із ГПМК досліджуваних сполук NC-224, N-w-нітро-L-аргініну, пірацетаму створювало нейропротекторний ефект, про що свідчило зменшення летальності на 18-ту добу експерименту. Призначення сполуки NC-224 приводило до більш чіткого, порівняно з іншими речовинами, ефекту. Дані речовини зменшу-

вали розвиток неврологічного дефіциту, прискорювали відновлення неврологічного статусу тварин із білатеральним перев'язуванням, що свідчить про нейропротекторний ефект.

Ішемія призводила до зменшення щільності нейронів кори порівняно з інтактними тваринами, у яких даний показник становив (1281 ± 34) нейрона на 1 мм^2 площі зрізу кори. При цьому відзначалося вірогідне зменшення площі тіл нейронів зі зниженням у них вмісту РНК порівняно з інтактними тваринами (табл. 1). Двобічне перев'язування загальних сонних артерій знижувало щільність гліальних клітин у корі головного мозку і спричиняло вірогідне збільшення площі гліоцитів зі зниженням у них вмісту РНК. Це свідчить про пригнічення функціонального стану гліоцитів у відповідь на ішемічне ушкодження мозку (табл. 2). У корі мозку ішемізованих щурів збільшувалася кількість апоптичних і деструктивно змінених нейронів на 4-ту добу ішемії.

Експериментальна терапія тварин із ГПМК сполуками NC-224, пірацетаму, N-w-нітро-L-аргініну спричинила підвищення щільності нейронів у корі на 4-ту добу ішемії. У віддалені терміни ішемії, порівняно з групою контрольних (із ГПМК) щурів, досліджувані речовини сприяли підвищенню щільності нейронів і вмісту РНК. Досліджувані речовини вірогідно знижували кількість деструктивно й апоптично змінених нейронів у корі мозку щурів із ГПМК як на 4-ту, так і на 18-ту добу після оперативного втручання. Кількість апоптичних і деструктивно змінених нейронів при введенні пірацетаму тваринам із ГПМК не відрізнялася від показників у тварин контрольної групи у гострий період ішемії (4-та доба), але у віддалені терміни (18-та доба) він вірогідно знижував відсоток апоптичних нейронів, сприяв збереженню високої функціональної активності нейронів (табл. 3). Таким чином, пірацетам у гострий період мозкового інсульту не має

високого нейропротекторного ефекту, тому що впливає більше на анаеробне окиснення, здатний підсилювати явище лактацидозу, тим самим погіршуючи картину ішемії мозку, що у цілому доводиться результатом біохімічних експериментальних і клінічних досліджень [10]. Водночас, у відновлювальному періоді даний препарат підвищував щільність нейронів і гліальних клітин, що приводило до підвищення загальної щільності клітин щодо контрольних показників, і знижував відсоток апоптичних нейронів.

N-w-нітро-L-аргінін відзначався нейропротекторним ефектом, який полягає у здатності збільшувати щільність нейронів та їх площу, але краще це простежується все ж таки у відновлювальному періоді, що аналогічно дії пірацетаму. Разом із тим відомо, що N-w-нітро-L-аргінін має церебропротекторні властивості навіть у тому разі, коли трапилася затримка у терапії ішемічного інсульту до 24 год [4].

Таблиця 1

Характеристика нейронів IV–V шарів кори головного мозку щурів з експериментальною ішемією, $M \pm m$

Група тварин	Щільність нейронів, клітин/ мм^2		Площа тіл нейронів, мкм^2		Вміст РНК у нейронах, $O_{\text{ощ}}$	
	4-та доба	18-та доба	4-та доба	18-та доба	4-та доба	18-та доба
Псевдооперовані тварини	1281 ± 34	1292 ± 31	$75,21 \pm 1,12$	$74,87 \pm 1,32$	$9,69 \pm 0,15$	$9,72 \pm 0,14$
Тварини з ГПМК	1065 ± 27	1082 ± 19	$63,15 \pm 0,90$	$63,12 \pm 0,80$	$5,4 \pm 0,2$	$5,5 \pm 0,6$
Тварини з ГПМК + NC-224	$1108 \pm 21^*$	$1233 \pm 28^*$	$69,97 \pm 0,80$	$72,12 \pm 0,90^*$	$6,87 \pm 0,15^*$	$8,91 \pm 0,21^*$
Тварини з ГПМК + пірацетам	1060 ± 38	$1163 \pm 26^*$	$63,46 \pm 0,80$	$68,71 \pm 0,93^*$	$5,73 \pm 0,18$	$8,03 \pm 0,23^*$
Тварини з ГПМК + N-w-нітро-L-аргінін	1071 ± 41	$1193 \pm 28^*$	$67,71 \pm 0,90$	$72,21 \pm 1,10^*$	$5,6 \pm 0,2$	$8,32 \pm 0,11^*$

Примітка. У табл. 1–3: * — $P < 0,05$ порівняно з тваринами з ГПМК.

Таблиця 2

Характеристика гліоцитів IV–V шарів кори головного мозку щурів з експериментальною ішемією, $M \pm m$

Група тварин	Щільність гліальних клітин, клітин/ мм^2		Площа тіл гліальних клітин, мкм^2		Вміст РНК у гліальних клітинах, $O_{\text{ощ}}$	
	4-та доба	18-та доба	4-та доба	18-та доба	4-та доба	18-та доба
Псевдооперовані тварини	418 ± 21	421 ± 14	$20,50 \pm 0,19$	$20,70 \pm 0,24$	$3,34 \pm 0,07$	$3,31 \pm 0,05$
Тварини з ГПМК	396 ± 11	410 ± 11	$21,20 \pm 0,11$	$21,80 \pm 0,17$	$1,05 \pm 0,02$	$1,03 \pm 0,02$
Тварини з ГПМК + NC-224	$417 \pm 12^*$	$507 \pm 15^*$	$22,10 \pm 0,11^*$	$23,80 \pm 0,10^*$	$2,07 \pm 0,03^*$	$2,77 \pm 0,04^*$
Тварини з ГПМК + пірацетам	$407 \pm 19^*$	$435 \pm 14^*$	$21,70 \pm 0,28$	$22,30 \pm 0,18^*$	$1,25 \pm 0,02^*$	$1,89 \pm 0,03^*$
Тварини з ГПМК + N-w-нітро-L-аргінін	$407 \pm 11^*$	$453 \pm 12^*$	$21,80 \pm 0,16$	$22,90 \pm 0,21^*$	$1,28 \pm 0,03^*$	$2,33 \pm 0,04^*$

**Щільність апоптичних і деструктивно змінених клітин
IV–V шарів кори головного мозку щурів
з експериментальною ішемією, $M \pm m$**

Група тварин	Щільність клітин на 1 мм ²		Частка апоптичних і деструктивно змінених клітин, %	
	4-та доба	18-та доба	4-та доба	18-та доба
Псевдооперовані тварини	52±9	53±7	2,5±0,1	2,8±0,2
Тварини з ГПМК	394±18	287±18	18,45±0,80	14,36±0,70
Тварини з ГПМК + NC-224	157±17*	117±12*	8,7±0,4*	5,3±0,4*
Тварини з ГПМК + пірацетам	438±29*	153±18*	16,3±1,7	7,4±0,5*
Тварини з ГПМК + N-w-нітро-L-аргінін	236±12*	128±14*	11,7±0,7*	6,8±0,3*

Чітким нейропротекторним ефектом як у гострому, так і у відновлювальному періоді експериментального інсульту характеризується NC-224. Характер його дії на нейроглию при ГПМК проявлявся значним зниженням руйнування нейронів і гліальних клітин у корі мозку, підвищенням їх морфофункціональної активності (підвищення вмісту РНК), гальмування апоптозу.

Висновки

1. Сполуки NC-224, N-w-нітро-L-аргінін і пірацетам зменшують розвиток неврологічного дефіциту, прискорюють відновлення неврологічного статусу тварин з білатеральним пере-

в'язуванням, що свідчить про нейропротекторний ефект.

2. Досліджувані речовини знижують кількість деструктивно й апоптично змінених нейронів у корі мозку щурів із ГПМК як на 4-ту, так і на 18-ту добу після оперативного втручання.

3. Пірацетам у гострому періоді мозкового інсульту не має високого нейропротекторного ефекту. Позитивно характеризується під час відновлювального періоду.

4. Сполука NC-224 має нейропротекторний ефект як у гострому, так і у відновлювальному періоді експериментального інсульту: знижує руйнування нейронів і гліальних клітин у корі мозку, підвищує їх морфофункціональну активність.

1. Туманский В. А. Патологическая анатомия и последствия внутричерепной дислокации головного мозга / В. А. Туманский // Запорожский медицинский журнал. — 2002. — № 3. — С. 30.

2. Карповські читання : 2-га Всеукр. наук. морфолог. конф. Дніпропетровськ, 12-15 квітня 2005 р. : матеріали ; за ред. проф. І. В. Твердохліба. — Дніпропетровськ : Пороги, 2005. — 93 с.

3. Бєленічев І. Ф. Антиоксидантна система захисту організму / І. Ф. Бєленічев, Е. Л. Левицький, Ю. І. Губський // Современные проблемы токсикологии. — 2003. — № 2. — С. 32-38.

4. Бєленічев І. Ф. Рациональная нейрорепарация / И. Ф. Бєленічев, В. И. Черний, Ю. М. Колесник. — Донецк : Изд. Дом Заславского, 2009. — 267 с.

5. Болдырев А. А. Роль активных форм кислорода в жизнедеятельности нейрона / А. А. Болдырев // Успехи физиологических наук. — 2003. — Т. 34, № 3. — С. 21-34.

6. Бєленічев І. Ф. Експериментальні моделі ішемії головного мозку у фармакологічних дослідженнях / І. Ф. Бєленічев, Н. В. Бухтіярова, Л. О. Громов // Ліки. — 2006. — № 3, 4. — С. 11-19.

7. McGrow C. P. Experimental Cerebral Infarction Effects of Pentobarbital in Mongolian Gerbils / С. P. McGrow // Arch. Neurol. — 1977. — Vol. 34, N 6. — P. 334-336.

8. Пирс Э. Гистохимия / Э. Пирс. — М., 1962. — 962 с.

9. Kolesnik Y. M. Image analysis system for quantitative immunofluorescence measurement / Y. M. Kolesnik, M. A. Orlovsky // Microscopy and Analysis. — 2002. — № 5. — P. 12-16.

10. Гусев Е. И. Ишемия головного мозга / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова. — М. : Медицина, 2001. — 328 с.

УДК 615.31:547.588.21]:616.831-005.4-092.9

С. А. Моргунцова, І. Ф. Бєленічев, А. В. Абрамов

**ВПЛИВ ПОХІДНОГО ТІОХІНАЗОЛІНУ NC-224 НА
МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ НЕЙРОНІВ
СЕНСО-МОТОРНОЇ ЗОНИ КОРИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ У ЩУРІВ
З НЕОБОРОТНОЮ БІЛАТЕРАЛЬНОЮ ОКЛЮЗІЄЮ ЗАГАЛЬНИХ
СОННИХ АРТЕРІЙ**

Ішемічний інсульт характеризується деякими особливостями, серед яких описуються не тільки первинні, а і вторинні ушкодження, що залежать від дислокації мозкових структур. Порушується загальна морфофункціональна цілісність нервової тканини. Існуючий ряд фармакологічних препаратів нейропротекторного профілю не задовольняє існуючі потреби у лікуванні ішемічних інсультів. Визначали щільність нейронів, гліальних клітин, апоптичних і деструктивних нейронів, площу тіл нейронів, концентрацію РНК у нейронах.

Ключові слова: ішемічний інсульт, нейропротектор, нейрон, деструктивні зміни.

UDC 615.31:547.588.21]:616.831-005.4-092.9

S. A. Morguntsova, I. F. Belenichev, A. V. Abramov

**INFLUENCE OF DERIVATIVE THIOCHINAZOLINE
NC-224 ON THE MORPHOLOGICAL FUNCTIONAL
CHARACTERISTICS OF NEURONS OF CEREBRAL
CORTEX SENSOMOTOR AREA IN RATS WITH
IRREVERSIBLE BILATERAL OCCLUSION OF COMMON
CAROTID ARTERIES**

Ischemic stroke is characterized by a range of peculiarities to which belong not only primary but also secondary injuries that depend on the dislocation of cerebral structures. General morphological functional integrity of neural tissue is distorted. Existing range of pharmaceutical preparations of neuroprotective profile does not satisfy current needs in treatment of ischemic strokes. Density of neurons, glia cells, apoptotic and destructive neurons, square of neurocytons, apoptotic and destructive changed neurons, concentration of RNA in neurons have been defined.

Key words: Ischemic stroke, neuroprotector, neuron, destructive changes.

СОСТОЯНИЕ КОГНИТИВНОЙ ФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИНВОЛЮЦИОННЫМ ПСИХОЗОМ СОГЛАСНО ДАННЫМ ИССЛЕДОВАНИЙ СОБЫТИЯ-СВЯЗАННЫХ ВЫЗВАННЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ

Одесский государственный медицинский университет

Введение

Одним из методов, значительно продвинувших анализ и понимание процессов работы мозга, связанных с механизмами восприятия информации и ее обработки, является метод изучения события-связанных вызванных потенциалов (ССВП) [1; 2]. Наиболее информативный компонент ВП данного типа — компонент Р3 (Р300), который зачастую идентифицируют как когнитивный ВП (КВП) [1; 4].

Изучение КВП и определение на этой основе характера и объема когнитивного дефицита проводится при различных заболеваниях головного мозга, включая болезнь Паркинсона и Альцгеймера, рассеянный склероз и др. [1; 3; 6; 7]. Однако до последнего времени не проводилось изучения КВП при психических расстройствах инволюционного периода.

Поэтому целью настоящей работы стало определение особенностей ССВП, в том числе и Р3, у пациентов с инволюционными психозами. Для реализации указанной цели перед исследованием были поставлены следующие задачи:

1. Изучить особенности ССВП у пациентов с инволюционным психозом различного возраста.

2. Определить общие особенности ССВП, в том числе и

Р3, у пациентов с инволюционным психозом.

3. Провести контрольное изучение ССВП у представительной контрольной группы.

4. Сравнить результаты исследования основной и контрольной групп.

Материалы и методы исследования

Материалом исследования была небольшая группа (60 человек), созданная из общей исследуемой выборки (234 наблюдения) пациентов, которые пребывали на лечении в клинических отделениях кафедры психиатрии ОГМУ и в психоневрологическом отделении дорожной больницы № 1 станции Киев с предварительным диагнозом «инволюционный психоз». По возрастному признаку пациенты были подразделены на три возрастные подгруппы: 45–50 лет — 13 больных, 51–60 лет — 28 пациентов и более 60 лет — 19 человек.

Контрольную группу составили пациенты аналогичного возраста (47 исследуемых), которые обращались в больницу общесоматического профиля в связи с телесной симптоматикой, но не неврологического характера.

В исследование не включались пациенты, у которых при тщательном осмотре были обнаружены клинические признаки: выраженной эндокрин-

ной патологии, церебрального атеросклероза, последствий нарушения мозгового кровообращения и перенесенных в прошлом черепно-мозговых травм.

Исследование КВП (Р300) проводилось в ситуации случайно возникающего события (“odd-ball” paradigm [1]). Сущность метода заключается в выделении ответов в условиях опознания больным (испытуемым) значимого редкого стимула — тонового щелчка (с частотой наполнения 2000 Гц) среди частых незначимых слуховых стимулов (1000 Гц). Длительность подаваемого стимула — 50 мс, интенсивность — 80 дБ. Частота подачи стимула — 1 раз в секунду. Стимулы подавались бинаурально и появлялись в псевдослучайной последовательности с вероятностью появления 30 % для значимых и 70 % для незначимых стимулов. Использовались отведения С3–М1 и С4–М2 по международной схеме 10–20 % (от центральной области левого и правого полушария относительно ипсилатерального сосцевидного отростка височной кости), заземляющий электрод — Fpz. Чувствительность — 5 мкВ/деление; полоса частот — 0,2–30 Гц; эпоха анализа — 750 мс. Число усреднений для значимых стимулов было от 20 до 30. Автоматически производилось раздельное усреднение ответов

на предъявляемые редкие — опознаваемые значимые и частые — незначимые стимулы. Для оценки воспроизводимости получаемых ответов исследование P300 у каждого больного (испытуемого) проводилось дважды в независимой временной серии, затем они суперпозировались. Задача больного (испытуемого) состояла в опознании и подсчете числа значимых стимулов. Оценивались следующие характеристики ответа: латентность (мс) пиков P1, N1, P2, N2, P3, N3; амплитуда (мкВ) N1–P2 и N2–P3. Выделялись ВП с помощью нейроусреднителя Viking IV (фирмы “Nikolet”, США).

Результаты исследований обрабатывали статистически с применением общепринятых методов вариационной и непараметрической статистики [2].

Результаты исследования и их обсуждение

У подавляющего большинства пациентов (86,0 %) когнитивный комплекс вызванного ответа выявлялся достаточно четко, однако он мог превалировать как в левом (подобно норме), так и в правом полушарии. На рис. 1 приведен типичный пример КВП больной, которая имела сохраненный интеллект.

Как видно из рис. 1, сенсорные компоненты ответа — пики P1–N1–P2 выражены достаточно четко на всех каналах, однако эндогенная когнитивная волна N2–P3–N3 четко превалирует в правом полушарии. При этом продолжительность когнитивной волны близка к нормальным показателям.

Форма волн имела несколько вариантов, среди которых выделяли условно правильную форму, сглаженную или расщепленную (раздвоенную). Сглаженная форма волны пре-

валировала у больных с умеренно выраженным снижением слуха (у 68,0 % от общего числа пациентов со снижением слуха). Раздвоенная форма волны регистрировалась как при нормальном уровне сенсорных функций (34,0 %), так и у больных, которые имели нарушения слуха (22,0 %).

При односторонних нарушениях слуха ответ, включая сенсорные компоненты, был снижен в соответствии с уровнем снижения слуха на стороне стимуляции, однако контрлатерально вызванный ответ регистрировался стабильно (рис. 2).

При статистическом анализе не было выявлено достоверных отличий от параметров эн-

догенного комплекса КВП во всех возрастных группах пациентов (табл. 1).

Как следует из приведенных данных, динамика параметров КВП в группах пациентов характеризовалась некоторым удлинением периодов N2, P3 и N3 (см. таблицу). Причем в возрастной подгруппе пациентов от 45 до 50 лет латентность пика N2 в сравнении с нормой имела тенденцию к увеличению на 6,3 % ($P>0,05$). В этой же возрастной группе удлинение латентного периода пиков P3 и N3 составило соответственно 6,0 и 6,7 % ($P>0,05$) (см. таблицу). В возрастной группе от 51 до 60 лет тенденция к удлинению латентного периода пика

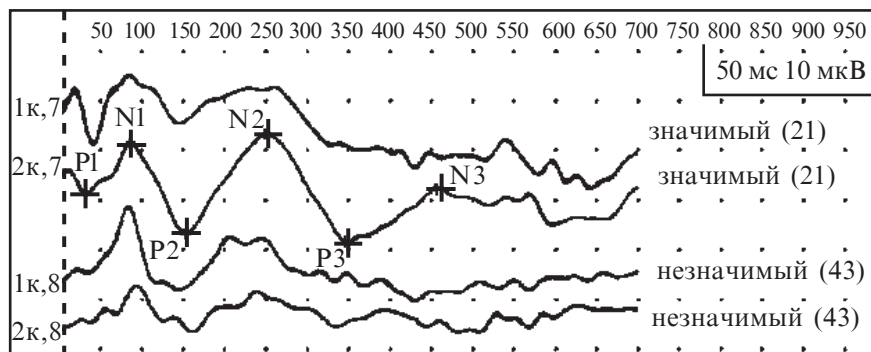


Рис. 1. Когнитивные вызванные потенциалы у женщины 63 лет с сохраненным интеллектом. На рис. 1 и 2: 1-й канал — отведение С3–М1; 2-й канал — С4–М2

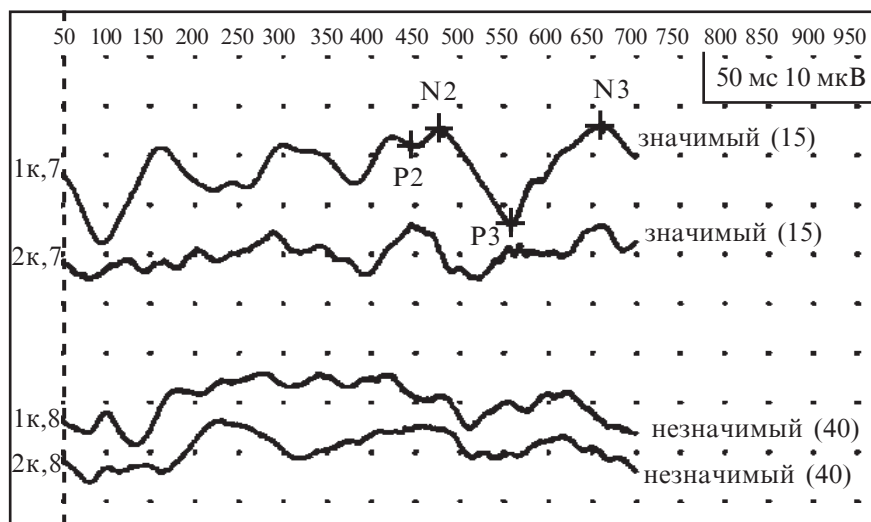


Рис. 2. Когнитивные вызванные потенциалы больного с правосторонним снижением слуха

Параметры КВП пациентов разных возрастных групп в сравнении с нормой, $M \pm m$

Параметр	Возрастные группы пациентов, лет					
	45–50		51–60		>60	
	Больные, n=13	Норма, n=15	Больные, n=28	Норма, n=15	Больные, n=19	Норма, n=17
P1	61,2±1,9	46,5±2,3	67,3±1,1	52,7±2,3	81,3±1,2	68,3±1,7
N1	85,9±3,7	53,1±3,1	94,2±1,7	77,3±3,3	129,2±4,1	102,4±3,2
P2	172,1±4,0	140,5±4,0	184,2±2,7	153,5±4,0	211,3±4,2	180,7±3,7
N2	202,5±3,7	182,1±5,3	221,4±3,1	205,2±5,8	253,0±3,4*	227,2±3,3
P3	268,3±4,8	244,5±6,3	327,8±2,6	274,3±6,3	349,8±5,1*	303,7±3,2
N3	303,3±4,1	272,7±5,0	354,5±3,8	293,5±4,8	377,6±3,7	335,8±2,9

Примечание. В табл. 1 и 2: * — статистическая значимость различий с показателями контрольной группы $P < 0,05$.

N2 и P3 в сравнении с нормативными показателями составила соответственно 7,8 и 5,8 % ($P > 0,05$). Вместе с тем, латентный период пика N3 имел тенденцию к снижению — на 3,4 % ($P > 0,05$). В старшей возрастной группе пациентов латентный период N2, P3 и N3 превышал соответствующие нормативные показатели на 6,2; 5,1 и 1,3 % ($P > 0,05$) (см. табл. 1).

Изучение коррелятивных взаимоотношений в основной группе показало, что возрастание с возрастом латентного периода пика P1 КВП с (61,2±±1,9) до (81,3±1,2) мс характеризуется коэффициентом корреляции $r = 0,45$. Для латентного периода пика N1, P2 и N3 коэффициент корреляции составил 0,68; 0,73 и 0,77. В то же время, для поздних компонентов — P3, длительность латентного периода которого возрастала с (268,3±4,8) до (349,8±±5,1) мс ($r = 0,79$), а пика N3, латентный период которого увеличивался с (303,3±4,1) до (377,6±3,7) мс ($r = 0,81$). В контрольной группе коэффициент корреляции латентного периода P3 и N3 с возрастом составлял соответственно 0,83 и 0,85.

Динамика амплитуды колебаний КВП характеризовалась ее снижением с увеличением возраста пациентов (табл. 2). Амплитуда когнитивного ком-

плекса, измеренная как N2–P3 уменьшалась с возрастом от (11,0±4,7) до (9,1±2,3) мкВ, а измеренная как P3–N3 оставалась стабильной.

Таким образом, проведенные исследования показали, что для большинства пиков КВП у обследованных пациентов отмечалась выраженная прямая корреляционная зависимость от возраста, за исключением пика P1. Причем подобный характер зависимости наблюдался и в условиях соответствующей возрастной нормы. При этом для относительно более поздних пиков P3 и N3 регистрировалось незначительное снижение выраженности коррелятивных взаимоотношений в сравнении с нормативными показателями.

Необходимо отметить, что трактовка характеристик КВП должна быть осуществлена с учетом степени выраженности возрастных изменений со стороны слухового анализатора, особенно когда речь идет

об односторонних изменениях [3; 4].

Также следует подчеркнуть, что, согласно данным литературы, наиболее значимыми факторами, оказывающими влияние на когнитивную составляющую ответа (P300), являются возраст и когнитивные нарушения, прежде всего, нарушения оперативной и кратковременной памяти [1; 3; 5]. Большинство авторов указывают, что с возрастом имеется тенденция к удлинению латентности P300 и уменьшению его амплитуды. Во многих исследованиях была получена прямая зависимость латентного периода пика P3 (300) от возраста при коэффициенте корреляции $r = 0,48$. Была также отмечена обратная зависимость продолжительности заболевания (например, рассеянным склерозом [3]) от амплитуды пика P3 (300) ($r = -0,36$), что свидетельствует о снижении амплитуды пика P3 при длительном течении заболевания.

Таблица 2

Амплитуда когнитивного комплекса P300, мкВ, $M \pm m$

Возрастная группа	Амплитуда пика P3	
	Больные	Контроль
45–50	35,0±1,9	41,0±3,0
51–60	13,0±1,0*	27,0±2,4
>60	17,0±1,7	22,0±1,7

Важно отметить, что и в наших исследованиях были отмечены сходные возрастные изменения латентностей и амплитуд пиков КВП, причем у пациентов, страдающих инволюционным психозом, указанные изменения имели тенденцию к большей выраженности по сравнению с практически здоровыми испытуемыми. При этом уменьшение амплитуды P₃, указывающее на снижение объема оперативной памяти [1; 4], может отражать некую готовность функциональных структур мозга к развитию когнитивного дефицита, не связанного с органическими изменениями. Объяснением развития такой функциональной готовности у больных основной группы может служить сочетанное действие (1) временного изменения церебрального функционирования, наступающего под влиянием эндокринно-метаболического сдвига в инволюции, и (2) закрепленного в механизмах психического функционирования личности пациентов с инволюционным психозом феномена «когнитивно-аффективной диссоциации» [8; 9].

Выводы

1. Характеристики ССВП (латентный период пиков и их амплитуда, включая P₃₀₀) у исследуемых больных различных возрастных групп не имеют достоверных отличий от нормативных показателей группы контроля для соответствующих возрастных групп.

2. Определенные тенденции, касающиеся снижения выраженности коррелятивных взаимосвязей латентного периода поздних колебаний КВП и возраста, отмечавшиеся у больных в сравнении с динамикой нормативных показателей, могут служить показателем риска развития когнитивного дефицита у данной категории пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гнездицкий В. В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике / В. В. Гнездицкий. — М.: МЕДпресс-информ, 2003. — 264 с.
2. Диагностика заболеваний нервной системы / Р. Ф. Гимранов, Ж. В. Гимранова, Е. Н. Еремина [и др.]. — М.: Изд. РУДН, 2003. — 302 с.
3. Когнитивные нарушения при рассеянном склерозе / О. В. Скабелина, В. В. Гнездицкий, Е. М. Каши-

на, И. А. Завалишин // 8-й Всероссийский съезд неврологов. — Казань, 2001. — С. 92-93.

4. Cognitive status in hypothyroid female patients: event-related evoked potential study / Y. Anjana, O. P. Tandon, N. Vaney, S. V. Madhu // Neuroendocrinology. — 2008. — Vol. 88, N 1. — P. 59-66.

5. Golob E. J. Auditory event-related potentials during target detection are abnormal in mild cognitive impairment / E. J. Golob // Clin. Neurophysiol. — 2002. — Vol. 113, N 1. — P. 151-158.

6. Molares-Rodriguez M. Neurophysiological study and use of P300 evoked potentials for investigation in the diagnosis and follow-up of patients with Alzheimer's disease / M. Molares-Rodriguez, A. Fernandez-Lastra, J. Penzol-Diaz // Rev. Neuropologia. — 2001. — Vol. 32, N 6. — P. 525.

7. Abnormal visual event-related potentials in obsessive-compulsive disorder without panic disorder or depression comorbidity / F. Russo, G. Zaccara, A. Ragazzoni [et al.] // J. Psychiatr. Res. — 2000. — Vol. 34. — P. 75-82.

8. Инволюционные психозы как психосоматическая проблема / В. С. Битенский, М. М. Пустовойт, Н. А. Прусс, И. И. Краснополяская // Таврический журнал психиатрии. — 2008. — Т. 12, № 1 (42). — С. 9-19.

9. Пустовойт М. М. Роль особистісного фактора в генезі інволюційних психозів / М. М. Пустовойт // Вісник психіатрії та психофармакотерапії. — 2008. — № 1 (13). — С. 45-59.

УДК 616.89-008-053.8+615.851

М. М. Пустовойт

СОСТОЯНИЕ КОГНИТИВНОЙ ФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИНВОЛЮЦИОННЫМ ПСИХОЗОМ СОГЛАСНО ДАННЫМ ИССЛЕДОВАНИЙ СОБЫТИЯ-СВЯЗАННЫХ ВЫЗВАННЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ

В данной статье освещаются результаты изучения когнитивной функции у пациентов с инволюционным психозом по данным проведенного исследования события-связанных вызванных потенциалов (ССВП). Было показано, что характеристики ССВП (латентный период пиков и их амплитуда, включая P₃₀₀) у исследованных больных разных возрастных подгрупп не имеют достоверных отличий от нормативных показателей контрольной группы. Выявленные незначительные отличия между опытной и контрольной группами автор интерпретирует как определенную готовность функциональных структур мозга пациентов основной группы к развитию когнитивного дефицита, не связанного с органическими изменениями.

Ключевые слова: инволюция, вызванные когнитивные потенциалы, когнитивный дефицит.

UDC 616.89-008-053.8+615.851

M. M. Pustovoyt

THE STATE OF COGNITIVE FUNCTION OF PATIENTS WITH INVOLUTION PSYCHOSES ACCORDING TO RESEARCH DATA ABOUT EVENT-RELATED EVOKED POTENTIALS

In the given article results of cognitive function of patients with involution psychoses according to research data of event-related evoked potentials (EREP) are highlighted. It is shown that EREP characteristics (latent period of peaks and their amplitude, including P₃₀₀) of examined patients of different ages do not have significant differences from normative indications of reference group. Some slight differences between researched and reference groups the author interprets as some readiness of functional brain structures of patients from research group for development of cognitive deficit which is not related to organic changes.

Key words: involution, event-related evoked potentials, cognitive deficit.

ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ШЕЙНАЯ МИКРОДИСКЭКТОМИЯ: БЛИЖАЙШИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ШЕЙНЫХ ДИСКОГЕННЫХ НЕЙРОКОМПРЕССИОННЫХ СИНДРОМОВ

¹Институт нейрохирургии им. акад. А. П. Ромоданова АМН Украины, Киев,

¹Научно-практический центр лучевой диагностики АМН Украины, Киев,

²Областная клиническая больница, Одесса

Введение

Традиционные методы хирургического лечения дискогенных нейрокомпрессионных синдромов сопряжены с высокой травматизацией мягких тканей и костных структур позвоночника, что впоследствии ведет к возникновению ряда проблем, обусловленных рубцово-спаечным процессом, нестабильностью оперированного сегмента, “faset syndrome”. Этих недостатков лишены миниинвазивные методики, применяемые в хирургии межпозвонковых дисков, в число которых входят и эндоскопические. Последние позволяют в течение 20–30 мин механически удалить часть пульпозного ядра и грыжевые фрагменты, при этом по эффективности декомпрессии сосудисто-нервных структур не уступающая открытой герниэктомии [6; 14; 15; 20]. Проверенные опытом десятков тысяч пациентов с грыжами поясничного отдела, с середины 1990-х годов эндоскопические технологии все шире применяются и у наиболее сложной категории больных — с грыжами дисков шейного отдела позвоночника [2; 5–7; 14–24].

Цель работы — оценить эффективность эндоскопической микродискэктомии в лечении шейных дискогенных компрессионных и рефлекторных синдромов.

Материалы и методы исследования

Проанализированы результаты 92 операций, выполненных в клинике лазерной и эндоскопической спинальной нейрохирургии Института нейрохирургии им. акад. А. П. Ромоданова АМН Украины в период 2001–2005 гг. методом эндоскопической шейной микродискэктомии (ЭШМ) у больных с дискогенными нейрокомпрессионными синдромами шейного отдела позвоночника (ШОП).

Прооперировано 59 мужчин и 33 женщины в возрасте 20–64 лет (средний возраст — $44,5 \pm 0,9$ года) с таким распределением по возрастным группам: 15–29 лет — 4 (4,4 %) человека, 30–44 года — 41 (44,6 %) пациент, 45–59 лет — 44 (47,8 %) больных, 60–74 года — 3 (3,3 %) человека. Основными показаниями к операции в подавляющем большинстве случаев (у 90 (97,8 %) больных) были шейные дискогенные компрессионные синдромы: корешковый — у 78 (84,8 %) пациентов, миелопатический — у 5 (5,4 %), миелорадикулопатический — у 7 (7,6 %), лишь у 2 (2,2 %) больных — дискогенные рефлекторные синдромы: ирритативный ангиоспастический синдром позвоночной артерии (2,2 %) и миосклеротомные — локальный и отраженные (2,2 %).

У 86 (95,6 %) больных компрессионные синдромы сочетались с рефлекторными: синдромом позвоночной артерии (17 (18,5 %) человек), миосклеротомными локальными (84 (91,3 %) больных) и отраженными (18 (19,6 %) пациентов), мышечнотоническими локальными (27 (29,4 %) человек), дистрофическими (6 (6,5 %) пациентов) (табл. 1).

Всего до операции диагностировано 244 дискогенных неврологических синдрома. На каждого больного в среднем приходилось 2,65 синдрома: 0,98 — компрессионных, 1,67 — рефлекторных.

Общая продолжительность заболевания до операции колебалась от 2 нед. до 15 лет. У 37 (40,2 %) пациентов она составила 6 мес. и менее, у 23 (25,0 %) — от 6 мес. до 2 лет; у 14 (15,2 %) — 2–5 лет; у 15 (16,3 %) — 5–10 лет; у 3 (3,3 %) — 10 лет и более.

Пациентов с дискогенным корешковым синдромом оперировали чаще после 1–3 мес. (в среднем после $10,0 \pm 0,7$ нед.) безуспешного консервативного лечения, что практикуется большинством авторов [5; 15] (табл. 2).

Длительность изолированной миелопатии до операции составила 1 мес.–7 лет; миелорадикулопатии — 1 мес.–7,5 лет (табл. 3).

Средняя продолжительность заболевания в этих группах ста-

Таблица 1

Структура и послеоперационная динамика шейных дискогенных нейрокомпрессионных синдромов в группе пациентов, оперированных методом эндоскопической шейной микродискэктомии

Синдромы	Послеоперационный период	n	%	Результаты, %			
				отл.	хор.	неуд.	
Компрессионные радикуло- и миелопатия							
Радикулопатия с признаками нарушения функций компримированных корешков с признаками раздражения компримированных корешков	Ранний	76	82,6	73,7	25,0	1,3	
	6 мес.	76	82,6	93,4	5,3	1,3	
	Отдаленный	76	82,6	89,5	5,3	5,3	
	Ранний	2	2,2	50,0	0	50,0	
	6 мес.	1	1,1	100	0	0	
	Отдаленный	1	1,1	100	0	0	
Миелопатия	Ранний	5	5,4	20,0	80,0	0	
	6 мес.	5	5,4	20,0	60,0	20,0	
	Отдаленный	5	5,4	40,0	40,0	20,0	
Миелорадикулопатия	Ранний	7	7,6	42,9	42,9	14,3	
	6 мес.	7	7,6	71,4	28,6	0	
	Отдаленный	7	7,6	71,4	28,6	0	
Рефлекторные							
Позвоночной артерии	Ранний	19	20,7	56,0	36,0	8,0	
	6 мес.	19	20,7	60,0	28,0	12,0	
	Отдаленный	19	20,7	52,6	26,3	21,1	
Миосклеротомные	местные	Ранний	84	91,3	88,1	7,1	4,8
		6 мес.	83	90,2	88,0	9,6	2,4
		Отдаленный	83	90,2	86,7	8,4	4,8
	отраженные	Ранний	18	19,6	66,7	27,8	5,6
		6 мес.	18	19,6	72,2	22,2	5,6
		Отдаленный	18	19,6	77,8	11,1	11,1
Мышечно-тонические	локальные	Ранний	27	29,4	88,9	7,4	3,7
		6 мес.	26	28,3	92,3	7,7	0
		Отдаленный	26	28,3	84,6	11,5	3,8
	дистрофические	Ранний	6	6,5	16,7	83,3	0
		6 мес.	6	6,5	83,3	16,7	0
		Отдаленный	6	6,5	83,3	16,7	0

тистически достоверно не различалась и составила соответственно (88,4±77,3) и (82,4±57,0) мес. Пациентам с дискогенными миелопатическим и миело-

радикулопатическим синдромами проведение ЭШМ рекомендовалось в предельно короткие сроки — до наступления необратимых морфологических

изменений спинного мозга [1; 4]. Основное количество операций у этих больных выполнено до 1 года от начала заболевания (80,0 и 71,4 % соответственно) (см. табл. 3).

Перед операцией пациентам проводились неврологический осмотр, общеклиническое и инструментальное обследование. Последнее включало: МРТ ШОП (92) спондилографию ШОП (92) (обзорную — во фронтальной и сагиттальной проекциях; функциональную), КТ ШОП (49), электронейромиографию (ЭНМГ) (80); по показаниям — ультразвуковое дуплексное сканирование (19) и МР-ангиографию (5) экстра- и интракраниальных магистральных сосудов головного мозга. Интраоперационная дискография проведена 6 больным.

Оценивались клинические показания к оперативному вмешательству и возможность его проведения методом ЭШМ — с учетом противопоказаний и технических ограничений данного метода. Абсолютным показанием к хирургическому вмешательству при грыже межпозвонкового диска считали наличие хотя бы одного из таких симптомов: интенсивная боль, резистентная к 6–12-недельному консервативному лечению; парез конечности (конечностей), обусловленный сегментарными или/и проводниковыми двигательными нарушениями; нарушение функции тазовых органов.

Операция проведена односторонним (91 (98,9 %) наблюдение) и двухсторонним (1 (1,1 %) наблюдение) передним доступом на 95 клинически актуальных уровнях: C₃/C₄ — 4 (4,2 %), C₄/C₅ — 8 (8,4 %), C₅/C₆ — 43 (45,3 %), C₆/C₇ — 40 (42,1 %). У 89 (96,7 %) пациентов она выполнена на одном уровне; у 3 (3,3 %) — одновременно на двух межпозвонковых дисках. Дополнялась ЭШМ термодископластикой с использованием Nd:YAG-лазера: в равном числе случаев (15 (16,3 %)) на

Таблица 2

Распределение больных в зависимости от длительности последнего обострения корешковой симптоматики

Длительность обострения корешковой симптоматики, нед.	n	%
1–4	15	17,7
4–8	28	32,9
8–12	27	31,8
Больше 12	15	17,7
Всего	85	100

Таблица 3

Распределение больных в зависимости от длительности спинальной симптоматики

Длительность спинальной симптоматики	Миелопатия		Миелорадикулопатия	
	n	%	n	%
1–3 мес.	2	40	2	28,6
3–6 мес.	0	0	3	42,9
6–12 мес.	2	40	0	0
1–5 лет	0	0	1	14,3
5–7,5 лет	1	20	1	14,3
Всего	5	100	7	100

уровне эндоскопического вмешательства и на других клинически значимых шейных дисках.

Удалялись преимущественно (93,7 %) задние медиальные и парамедиальные грыжи межпозвонковых дисков C_3-C_7 с дорсовентральным размером 3–8 мм (в среднем — $(4,5 \pm 0,7)$ мм) при отсутствии признаков нарушения целостности задней продольной связки, сегментарной нестабильности, стеноза позвоночного канала (врожденного и приобретенного); резкого уменьшения высоты межпозвонкового диска (не превышающего размеров рабочей канюли) и выраженного спондилеза, затрудняющего введение инструментов в междисковое пространство. Абсолютно противопоказанным считали проведение ЭШМ при секвестрированных грыжах с каудальным или краиниальным распространением [7; 15; 20]. Не показано эндоскопическое вмешательство при фораминальных грыжах в связи с относительно низкой его эффективностью.

Метод не применялся при наличии общих противопоказаний к оперативному лечению и общей анестезии; предшествующих открытых вмешательствах на том же уровне, выраженных местных изменениях в зоне операционного доступа (лимфаденопатия яремной группы, узловый и диффузный зоб III степени, опухоли щитовидной железы и т. д.).

По мере освоения методики ЭШМ средний срок пребывания пациентов в клинике сокращался. За 2001–2005 гг. он составил $(3,9 \pm 0,2)$ дня; в настоящее время у 75 % больных операция проводится в амбулаторном режиме (пациент выписывается в день операции).

Клиническая оценка проводилась в динамике: в ранние сроки (непосредственно после операции и в первые 3 нед.) после ЭШМ, в промежуточный и отдаленный периоды (через 6 и 12 мес. соответственно) —

путем повторного обследования в клинике, изучения анкетных данных. Сроки наблюдения составили 2,5–7 лет.

Результаты операции расценивали по А. М. Хелимскому (2000) [12] как отличные при восстановлении физической активности и трудоспособности больных, отсутствии неврологических симптомов выпадения и болевых ощущений или при наличии непостоянной незначительной боли, не требующей приема анальгетиков. Хорошим результатом считали существенный регресс неврологической симптоматики с отсутствием симптомов выпадения, отсутствие ограничений трудоспособности при незначительном ограничении физической активности за счет болевых ощущений.

Неудовлетворительными результатами считали отсутствие эффекта от операции с сохранением болевого синдрома и неврологических нарушений, обуславливающих нетрудоспособность пациента, а также появление и нарастание в различные сроки после ЭШМ неврологической симптоматики, включая болевые ощущения, с существенным ограничением физической активности, временной или стойкой нетрудоспособностью.

В соответствии со шкалой Nurik выделяли 4 уровня эффективности операции: 1 — полный регресс неврологических симптомов; 2 — улучшение состояния; 3 — отсутствие изменений; 4 — ухудшение неврологического состояния.

Болевой синдром был ведущим клиническим проявлением у 86 (93,5 %) пациентов. Его интенсивность оценивалась в соответствии с Международной шкалой боли в баллах: 0 — отсутствие боли; 1 — преходящие неинтенсивные болевые ощущения, не требующие приема анальгетиков; 2 — умеренная боль, требующая периодического приема анальгетиков и НПВС; 3 — интенсивная боль,

постоянный прием анальгетиков и наркотических препаратов.

Результаты исследования и их обсуждение

Дискогенный компрессионный корешковый синдром до операции диагностирован у 85 (92,4 %) человек. Наибольшую группу оперированных (83 пациента) составили больные с клиническими и электрофизиологическими (по данным ЭНМГ) признаками нарушения проводимости сдавленных корешков спинномозговых нервов: 76 пациентов с изолированной радикулопатией и 7 — с миелорадикулопатией. У 2 (2,2 %) больных отмечены признаки раздражения корешков (см. табл. 1 и 4).

У 83 больных отмечены следующие симптомы выпадения функций корешка: чувствительные нарушения (в виде гипестезии) в зоне соответствующего дерматома, топографически совпадавшие с корешковыми болями (у 80 (96,4 %) человек); снижение сухожильных и периостальных рефлексов (у 58 (69,9 %) больных), парезы (у 29 (34,9 %) пациентов) и выраженные атрофии (у 7 (8,4 %) больных) — в зоне «заинтересованного» миотома. Легкий парез миотома (4 балла по шкале American Spinal Injury Association (ASIA)) [13] отмечен у 18 (62,1 %) больных, умеренный (3 балла) — у 10 (34,5 %), глубокий (1 балл) — у 1 (3,5 %). У 2 пациентов типичные радикулярные боли вертеброгенного характера не сопровождались объективными изменениями в двигательной и чувствительной сферах, наличие радикулопатии подтверждено данными ЭНМГ.

Симптоматика компрессии корешка C_4 отмечена у 3 больных (2,9 %), C_5 — у 9 (8,8 %); C_6 — у 48 (47,1 %); C_7 — у 42 (41,2 %); правосторонняя — у 38 (41,3 %) человек, левосторонняя — у 34 (37,0 %), двухсторонняя — у 13 (14,1 %). Монорадикулярная симптоматика отмечена у 52

Частота и выраженность радикулярного и рефлекторных болевых синдромов до и после лечения по методике ЭШМ (средний балл и процент интенсивности боли)

Синдромы		I				II				III				IV			
		0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
Компрессионные																	
Радикулопатия с признаками нарушения функций компримированных корешков	n=83 2,16±0,07				n=83 0,23±0,06*				n=83 0,07±0,03				n=83 0,16±0,05				
	2,4	7,2	62,7	27,7	83,1	10,8	6,0	0	92,8	7,2	0	0	88,0	8,4	3,6	0	
с признаками раздражения компримированных корешков	n=2 2,50±0,50				n=2 1,5±1,5				n=1 0				n=1 0				
	0	0	50,0	50,0	50,0	0	0	50,0	100	0	0	0	100	0	0	0	
Рефлекторные																	
Миосклеротомные	местные	n=84 2,14±0,06				n=84 0,20±0,06				n=83 0,18±0,05				n=83 0,20±0,05			
		0	10,7	64,3	25,0	86,9	7,1	4,8	1,2	86,7	8,4	4,8	0	84,31	10,8	4,8	0
	отраженные	n=18 2,06±0,17				n=18 0,28±0,11				n=18 0,33±0,14				n=18 0,22±0,10			
		0	16,7	61,12	22,2	72,2	27,8	0	0	77,8	22,2	0	0	77,8	11,1	11,1	0
Дистрофические	n=6 2,50±0,20				n=6 0,67±0,20				n=6 0,17±0,00				n=6 0				
	0	0	50,0	50,0	50,0	33,3	16,7	0	83,3	16,7	0	0	100,0	0	0	0	

Примечание. n — количество диагностированных синдромов; I — до операции; II — в раннем послеоперационном периоде; III — в первые 6 мес. после операции; IV — в отдаленном периоде; 0, 1, 2, 3 — интенсивность болевых ощущений в баллах; * — $P < 0,05$ — по сравнению с предыдущим послеоперационным периодом.

(56,2 %) пациентов, би- и полирадикулярная — у 33 (35,9 %).

Свою эффективность ЭШМ показала у пациентов с клиническими признаками грубого сдавления корешка, что позволяет рассматривать ее как достойную альтернативу открытой микродискэктомии. В этой группе больных средний балл болевых ощущений, составлявший до операции $2,16 \pm 0,07$, непосредственно после нее и в последующие три недели снизился до $0,23 \pm 0,06$; позже колеблясь от $0,07 \pm 0,03$ (в первые полгода) до $0,16 \pm 0,05$ (в отдаленном периоде) (см. табл. 4).

Уже в раннем периоде у всех 29 больных с парезом миотома выросла мышечная сила; полный регресс двигательных расстройств отмечен у 17 (58,6 %) больных, имевших до операции легкий парез. В первом полугодии восстановились движения еще у 10 (34,5 %) пациентов и улучшились — у 1 (3,5 %). В отдаленном периоде у 26 (89,7 %) больных констатируется полное восстановление силы. У 2

(6,9 %) пациентов двигательная функция не изменилась, по сравнению с предыдущим периодом: сохранялся легкий и умеренный парез.

Чувствительные корешковые нарушения сохранились у 8 (10 %) из 80 пациентов, имевших их до операции.

После ЭШМ у 1 из 2 пациентов с признаками раздражения компримированного корешка болевой синдром полностью регрессировал в течение первых суток (см. табл. 4). У другого пациента отмечалась непродолжительная ремиссия; в течение первой недели боли возобновились, и в связи с обусловившей их «остаточной грыжей» проведено открытое вмешательство (дискэктомия C_5/C_6 с межтеловым передним спондилотомом при помощи кейджа). Таким образом, если невозможно по техническим причинам провести адекватное декомпрессивное вмешательство наиболее щадящим, малоинвазивным методом, после ЭШМ не возникает каких-либо огра-

ничений для последующего выполнения открытой операции. Кроме того, методика предусматривает возможность и интраоперационной конверсии в открытую операцию. Поэтому эндоскопические вмешательства целесообразно проводить в специализированных клиниках, готовых к проведению «больших» декомпрессивно-стабилизирующих вмешательств.

В связи с дискогенным компрессионным спинальным синдромом оперированы 12 (13,0 %) больных в возрасте 38–60 лет (11 мужчин и 1 женщина). У 7 (7,6 %) больных диагностирован сочетанный радикуло- и миелопатический синдром, у 5 (5,4 %) — изолированный миелопатический синдром (см. табл. 1). Средний возраст больных с миелорадикулопатией и с изолированной миелопатией статистически достоверно не отличался и составил ($52,1 \pm 3,1$) и ($48,6 \pm 3,0$) года соответственно. Обе группы, как уже сказано, статистически достоверно не различались по средней про-

должительности заболевания. Наиболее часто (в 8 (66,7 %) наблюдениях) заболевание начиналось незаметно и непрерывно прогрессировало в течение 1 мес.–7,5 лет. В 3 (25,0 %) случаях симптоматика развилась остро: у 2 больных — после сеанса мануальной терапии либо травмы, у 1 — без видимых внешних факторов. Интермиттирующее течение (миелогенная перемежающаяся хромота — переходящая слабость рук и ног при усиленном их функционировании) отмечено у 1 (8,3 %) больного.

По клинко-нейровизуализационным данным, прослеживались несколько патогенетических факторов миелопатии: передняя компрессия паренхимы спинного мозга и его ишемия, обусловленная дефицитом кровотока в артериальных приводах (радикуло-медуллярных артериях) и/или в артериях мозга. Так, по данным МРТ, на уровне грыжевой компрессии выявлены очаги миеломалации и миелоишемии (у 2 (16,6 %) больных); у остальных пациентов — сдавление переднего субарахноидального пространства и дурального мешка. Сосудистый фактор считают ведущим в генезе компрессионной миелопатии [4; 10]. В ряде работ показана большая податливость к сдавлению сосудов спинного мозга, нежели его паренхимы. Имеются многочисленные клинические подтверждения вовлечения бассейна передней спи-

нальной артерии при передней компрессии мозга: значительная распространенность процесса по длиннику мозга; мерцающая симптоматика, зависящая от общей гемодинамики; преимущественно двигательный тип спинальных нарушений при интактности задних отделов спинного мозга [10].

У наших пациентов также клинически отмечено преимущественное поражение двигательного спинального аппарата (сегментарного и проводникового). Лишь у четверти больных (3) выявлены незначительные проводниковые чувствительные расстройства диссоциированного типа — с сохранностью глубокой и тактильной чувствительности. Нарушения тазовых функций центрального типа (императивные позывы к мочеиспусканию) даже при глубоком парезе конечностей не были выраженными.

У больных с миелорадикулопатией парамедиальные грыжи локализовались на уровне C₄–C₆-сегментов — зоны наиболее частого вхождения артерии шейного утолщения Лазорта [4; 10]: C₄/C₅ — 1, C₅/C₆ — 4, C₆/C₇ — 2, что в определенной степени указывало на возможность одновременной компрессии корешка и корешково-медуллярной артерии в межпозвонковом отверстии.

В неврологическом статусе отмечены спастический тетрапарез (симметричный, с преобладанием по гемитипу либо пре-

имущественно по типу трипареза (верхнего — моно- и нижнего парапарезов) — у 7 (58,3 %) больных; нижний спастический парапарез — у 1 (8,3 %); верхний спастико-атрофический или вялый и нижний спастический парапарез — у 4 (33,3 %). Обращала на себя внимание значительная спастичность нижних конечностей, часто превалирующая над парезом. Еще у 4 пациентов без двигательных нарушений и патологических стопных знаков, с нормальными сухожильными рефлексам и мышечным тонусом, выявлены электронейромиографические признаки пирамидной недостаточности, что позволило диагностировать клинически асимптомную миелопатию [19].

Оценивая степень пареза у пациентов с дискогенным спинальным синдромом по суммарному баллу силы 20 миотомов (10 — на руках и 10 — на ногах) [9; 11] в соответствии со шкалой ASIA, констатировали преобладание легкого двигательного дефицита (80–99 баллов) у больных с миелорадикулопатией (85,7 %); умеренного (60–79 баллов) и выраженного (20–59 баллов) — у пациентов с миелопатией (60,0 %) (табл. 5). Постороннего ухода требовали 16,7 % больных со спинальным синдромом; ограниченно трудоспособными были 5 (41,7 %); остальные продолжали заниматься физически нетяжелым или интеллектуальным трудом.

Таблица 5

Динамика распределения больных с компрессионной спинальной симптоматикой в соответствии с суммарным баллом силы 20 миотомов, абс. (%)

Суммарный балл силы миотомов	До операции		Послеоперационные периоды					
			Ранний		Через 6 мес.		Отдаленный	
	М	МР	М	МР	М	МР	М	МР
100	0 (0)	0 (0)	1 (20,0)	3 (42,9)	1 (20,0)	5 (71,4)	2 (40,0)	5 (71,4)
80–99	2 (40,0)	6 (85,7)	2 (40,0)	3 (42,9)	3 (60,0)	2 (28,6)	2 (40,0)	2 (28,6)
60–79	1 (20,0)	1 (14,3)	1 (20,0)	1 (14,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
20–59	2 (40,0)	0 (0)	1 (20,0)	0 (0)	1 (20,0)	0 (0)	1 (20,0)	0 (0)
Всего	5 (100)	7 (100)	5 (100)	7 (100)	5 (100)	7 (100)	5 (100)	7 (100)
Средний балл	70,0±8,7	82,0±2,2	80,0±9,1	91,7±3,8	82,8±9,3	97,3±1,9***	85,4±11,5	98,0±1,6***
		77,0±3,9		86,8±4,3		91,3±4,2*		92,8±4,7*

Примечание. М — миелопатия; МР — миелорадикулопатия; * — P<0,05; *** — P<0,001 по сравнению с дооперационным периодом.

В раннем периоде после ЭШМ отмечен некоторый (статистически не достоверный, по результатам оценки динамики среднего суммарного балла силы миотомов) регресс спинальных нарушений у пациентов с миелорадикулопатией и изолированной миелопатией (см. табл. 5), а у пациентов с клинически асимптомным течением — полное восстановление функции двигательного проводникового аппарата (по данным ЭНМГ).

После 6 мес. двигательная функция у больных с миелорадикулопатией значительно улучшилась. При изолированной миелопатии отмечена лишь позитивная динамика мышечной силы, но не статистически достоверное ее нарастание (см. табл. 5).

В отдаленном периоде у 11 (91,7 %) из 12 больных со спинальными нарушениями зафиксированы хорошие и отличные результаты: у всех 7 (100 %) пациентов с миелорадикулопатией и у 4 (80,0 %) больных с изолированным миелопатическим синдромом (см. табл. 1 и 5). Таким образом, полноценнее и быстрее восстанавливались пациенты с сочетанием спинального и корешкового синдромов.

Эффективность хирургического лечения находилась в обратной зависимости от выраженности структурно-функциональных изменений спинного мозга и продолжительности заболевания. Так, если из 9 больных, оперированных в сроки до 1 года после начала заболевания, отличный результат получен у 6 (66,7 %), то из 3 больных с анамнезом более 1 года — лишь у 1 (33,3 %). У пациентов с очагами миеломалации и миелоишемии на уровне грыжевой компрессии (2 (16,6 %) случая) отмечен существенный, но неполный регресс неврологической симптоматики.

Изучена постоперационная динамика рефлекторных дискогенных синдромов, которые, согласно принятым классификационным построениям [3; 4; 8], распределялись следующим

образом (см. табл. 1). Болевые миосклеротомные синдромы: чаще — местные (цервикалгия, шейные прострелы (84 (91,3 %) наблюдений); реже — отраженные (цервикобрахиалгический, цефалгический, межлопаточный болевой — 18 (19,6 %) пациентов); локальный мышечно-тонический синдром (27 (29,4 %) больных); дистрофический синдром (плечелопаточная периартропатия — 6 (6,5 %) пациентов). Практически у всех оперированных рефлекторные синдромы сопутствовали компрессионным. Исключение составили 2 (2,2 %) пациентки, у которых основным показанием к операции было сочетание рефлекторных синдромов — вазомоторного (ангиоспастического) ирритативного синдрома позвоночной артерии с миосклеротомными (локальным и отраженными). Положительные результаты получены при всех рефлекторных алгических синдромах; отмечено снижение среднего балла болевых ощущений при локальном и отраженном миосклеротомных синдромах с 2,14 до 0,2 и с 2,06 до 0,33 соответственно; при дистрофических синдромах — с 2,5 до 0 (см. табл. 4).

У 19 (20,7 %) пациентов (8 мужчин и 11 женщин) в возрасте от 35 до 60 лет (средний возраст — $46,6 \pm 1,8$) года диагностирован вертеброгенный рефлекторный (ангиоспастический) синдром позвоночной артерии (РСПА) (см. табл. 2). Основным механизмом его патогенеза считают патологическую импульсацию из пораженного диска, имеющего общую вегетативную иннервацию с нервным сплетением позвоночной артерии. Раздражение вегетативных волокон сплетения приводит к спазму артерии [4].

У 17 (89,5 %) человек РСПА сочетался с радикулопатией, у 4 (21,1 %) — сопутствовал спинальной симптоматике. У 2 (10,5 %) пациенток РСПА являлся основным проявлением дискогенной патологии. У 18 пациентов, по данным клинкорadiологического обследования, были исключены основные

компрессионные и окклюзирующие механизмы формирования синдрома позвоночной артерии (динамический разгибательный подвывих по Ковачу; экзостозы унковертебрального и дугоотростчатых сочленений; боковые грыжи дисков, пролабирующие через унковертебральную щель; аномалии диаметра и хода артерии, ее атеросклеротическое и воспалительное повреждение, краниовертебральные аномалии и дислокации и т. д.) [4]. У 1 (5,3 %) пациентки РСПА сочетался с аномалией Арнольда — Киари I типа, и ЭШМ как малотравматичное вмешательство явилась первым этапом программы хирургического лечения. Через 5,5 лет этой пациентке выполнена декомпрессия краниоцервикального сочленения.

Больные с РСПА жаловались на головные боли (двухсторонние или гемикранию — по типу «снятия шлема») — 4 (21,1 %) пациента; эпизоды головокружения, связанные с поворотами головы — 16 (84,2 %) человек, у 2 (10,5 %) больных эти приступы сопровождалась тошнотой и рвотой, 4 (21,1 %) в межприступном периоде отмечали неустойчивость при ходьбе. Кохлеарные расстройства (снижение слуха, звон и шум в ушах) имелись у 5 (26,3 %) человек. Вегетативно-сосудистые кризы регистрировались у 1 (5,3 %) пациентки. Повороты головы провоцировали у 2 (10,5 %) больных появление симптомов дефицита кровотока в вертебрально-базиллярном бассейне (онемение половины лица, нарушение зрения); у 1 (5,3 %) больной возникали кратковременные синкопальные состояния как проявление острой ишемии ретикулярной формации.

При неврологическом осмотре у всех пациентов выявлены статодинамические координаторные нарушения, у 4 (21,1 %) больных — спонтанный нистагм, у 15 (78,9 %) — позиционный шейный нистагм; у 2 (10,5 %) — симптомы недостаточности каудальной группы черепно-мозговых нервов (снижение глоточного рефлекса,

асимметрия мягкого неба, гемигипестезия лица). По данным УЗДГ, имелись признаки нарушения гемодинамики в бассейне позвоночных артерий: асимметрия показателей кровотока, спазм позвоночных артерий, изменения кровотока по ним при ротационных пробах.

После ЭШМ церебральные симптомы подвергались обратному развитию реже корешковых и корешково-спинальных: полный и стойкий регресс практически всех клинических проявлений РСПА констатирован только у 10 (52,6 %) из 19 больных (см. табл. 1). У остальных 5 (26,3 %) пациентов уменьшились головокружение и цефалгии. У 4 (21,1 %), включая пациентку с сопутствующей аномалией Арнольда — Киари, состояние не изменилось.

Относительно невысокий, по сравнению с нейрокомпрессионными синдромами, эффект ЭШМ при лечении РСПА, на наш взгляд, обусловлен отсутствием полной идентификации всех источников патологической импульсации, которые могут находиться и вне оперированных дисков [4]. Так, у наших пациентов с РСПА операция выполнена на уровнях С₄–С₇ (С₄–С₅ — 5,3 %, С₅–С₆ — 42,1 %, С₆–С₇ — 52,6 %), в то время как, по данным А. А. Луцика [4], чаще всего этот синдром формируется за счет дисков С₂/С₃, С₃/С₄. Можно полагать, что более широкое применение на предоперационном этапе провокационной дискографии (с целью установления клинически актуального диска путем воспроизведения характерных для пациента симптомов ирритации позвоночной артерии) и последующей диск-дерцепции позволит улучшить результаты лечения РСПА [4; 12].

Наряду с анализом послеоперационной динамики отдельных нейрокомпрессионных синдромов оценивалось изменение общего неврологического состояния оперированных (по критериям Nurik). По этим данным установлено, что эффективность ЭШМ в раннем периоде составила 96,7 %, в

первые 6 мес. — 97,8 %, в отдаленном периоде — 93,4 % (табл. 6).

Интраоперационное осложнение при проведении ЭШМ было связано с техническими погрешностями на начальном этапе становления методики в нашей клинике: отмечено частичное механическое повреждение *a. transversa colli* (1–1,1 %). Оно было нетяжелым и не потребовало интраоперационной конверсии в открытую операцию.

Послеоперационные осложнения наблюдались в 2 (2,2 %) случаях. У 1 (1,1 %) пациентки с высокими показателями артериального давления на 4-е сутки развилось эпидуральное кровоизлияние на уровне эндоскопического вмешательства. У другого пациента (1,1 %) на 7-е сутки развился асептический спондилит на уровне, где одновременно были проведены ЭШМ и лазерная термодископластика. В обоих случаях симптоматика полностью регрессировала на фоне консервативной терапии.

Выводы

1. Эндоскопическая шейная микродискэктомия — эффективный малотравматичный метод лечения больных с шейными дискогенными компрессионными и рефлекторными синдромами, строго отобранных из группы кандидатов на оперативное лечение. Общая эффективность операции, оцененная по шкале Nurik, в раннем периоде составляет 96,7 %, в первые 6 мес. — 97,8 %, в отдаленном периоде — 93,4 %.

2. При компрессии корешков спинномозговых нервов с неврологическими признаками нарушения их функции получены стойкие позитивные (отличные и хорошие) результаты лечения: в первые три недели — у 98,7 % оперированных, в первое полугодие — у 98,7 %, в отдаленный период — у 94,8 %. Полный регресс болевого синдрома и неврологической симптоматики в отдаленном периоде зафиксирован у 89,5 %.

3. Оценить послеоперационную динамику радикулярного синдрома у больных с признаками ирритации компримированного корешка не представляется возможным в связи с недостаточным (2) количеством наблюдений.

4. Результаты операции в двух группах больных с дискогенным спинальным синдромом неодинаковы: операция более эффективна при миелопатии с сопутствующим радикулярным синдромом (100 % отличных и хороших результатов в отдаленном периоде), чем при изолированной миелопатии (80,0 %). Установлена обратная зависимость эффективности эндоскопической шейной микродискэктомии от выраженности структурно-функциональных изменений спинного мозга и длительности компрессионной спинальной симптоматики. Полный регресс этой симптоматики в отдаленном периоде констатирован в 71,4 % при миелорадикулопатии и в 40,0 % — при изолированной миелопатии.

5. Эндоскопическая шейная микродискэктомия эффективна

Таблица 6

Послеоперационная динамика неврологического состояния (по шкале Nurik), n (%)

Послеоперационные периоды	Результаты				
	1-й уровень	2-й уровень	3-й уровень	4-й уровень	Всего
Ранний	54 (58,7)	35 (38,0)	3 (3,3)	0 (0)	92
6 мес.	73 (80,2)###	16 (17,6)###	1 (1,1)	1 (1,1)	91*
Отдаленный	74 (81,3)###	11 (12,1)###	3 (3,3)	3 (3,3)	91*

Примечание. * — без учета реоперированного в период до 6 мес. после ЭШМ; # — P<0,05; ## — P<0,01; ### — P<0,001 по сравнению с ранним периодом.

при лечении сопутствующих дискогенных рефлекторных синдромов. В отдаленном периоде наилучшие результаты получены при локальном мышечно-тоническом и дистрофическом синдромах (96,1 и 100 % позитивных), несколько худшие — при миосклеротомных синдромах (88,9–95,1 %). Средний балл болевых ощущений при различных алгических рефлекторных синдромах снизился с 2,06–2,5 (в дооперационном периоде) до 0–0,33 (после операции); полный регресс симптоматики зафиксирован у 77,8–86,7 %.

6. При рефлекторном ирритативном (ангиоспастическом) синдроме позвоночной артерии процент положительных результатов (78,9) ниже и полный регресс симптоматики наблюдается реже (52,6 %) по сравнению с отдельными компрессионными и другими рефлекторными синдромами. Эта группа пациентов требует усовершенствования диагностической и лечебной программ.

7. Открытое оперативное вмешательство после эндоскопической шейной микродисэктомии потребовалось 1,1 % пациентов — в связи с недостаточной декомпрессией корешка.

Частота интраоперационных осложнений составила 1,1 %.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусева Л. Г. Хирургическое лечение цервикальной миелопатии / Л. Г. Гусева, Б. Л. Колмовский, Е. А. Давыдов // Украинский нейрохирургический журнал. — 2001. — № 2 (14). — С. 149-150.

2. Гуца А. О. Наш опыт эндоскопических вмешательств при патологии позвоночника / А. О. Гуца, И. Н. Шевелев, С. О. Арестов // Хирургия позвоночника — полный спектр : материалы науч. конф., посвящ. 40-летию отделения патологии позвоночника, Москва, 2007. — М., 2007. — Режим доступа : <http://www.minclinic.ru/stranicy/maloinvaziv4.html>

3. Классификация неврологических проявлений остеохондроза позвоночника и принципы формулирования диагноза : метод. рекомендации для врачей-курсантов / сост. О. Г. Коган [и др.]. — Новокузнецк, 1981. — 74 с.

4. Луцки А. А. Компрессионные синдромы остеохондроза шейного отдела позвоночника / А. А. Луцки. — Новосибирск : Издатель, 1997. — 400 с.

5. Педаченко Е. Г. Эндоскопическая спинальная нейрохирургия / Е. Г. Педаченко, С. В. Кушаев. — К. : А.Л.Д., РИМАНИ, 2000. — 216 с.

6. Эндоскопическая портальная микрохирургия при грыжах шейных дисков позвоночника / Е. Г. Педаченко, А. Ф. Танасейчук, М. В. Хижняк, Ю. Е. Педаченко // 3-й съезд нейрохирургов России, Санкт-Петербург, 4–8 июня 2002 г. : материалы. — СПб., 2002. — С. 619.

7. Эндоскопическая микрохирургия при грыжах шейных дисков / Е. Г. Педаченко, А. Ф. Танасейчук, М. В. Хижняк, Ю. Е. Педаченко // Вопросы нейрохирургии. — 2003. — № 1. — С. 15-17.

8. Попелянский Я. Ю. Ортопедическая неврология (Вертеброневрология) : рук. для врачей / Я. Ю. Попелянский. — 3-е изд., перераб. и доп. — М. : МЕДпресс-информ, 2003. — 672 с.

9. Продан А. И. Дегенеративные заболевания позвоночника. Т. 1. Семiotика. Классификация. Диагностика / А. И. Продан, В. А. Радченко, Н. А. Корж. — Х. : ИПП «Контраст», 2007. — 272 с.

10. Спинальная ангионеврология : рук. для врачей / А. А. Скородец, А. П. Скородец, Т. А. Скородец, Т. П. Тиссен. — СПб. ; М. : МЕДпресс-информ, 2003. — 608 с.

11. Слынько Е. И. Оценка результатов хирургического лечения патологии спинного мозга / Е. И. Слынько // Украинский нейрохирургический журнал. — 2007. — № 4 (40). — С. 47-56.

12. Хелимский А. М. Хронические дискогенные болевые синдромы шейного и поясничного остеохондроза / А. М. Хелимский. — Хабаровск : РИОТИП, 2000. — 256 с.

13. American Spinal Injury Association: Standards for neurological classification of spinal cord patients. — Chicago : Amer. Spinal Injury Assoc., 1982.

14. Multicenter study of endoscopic cervical, thoracic and lumbar discectomy / J. Chiu, T. Clifford, M. Savitz [et al.] // The 10th International Spine Congress (Cairo & Alexandria, Egypt, March 17–22, 2008). — Режим доступа : http://www.californiaspineinstitute-medctr.com/presentations/WEBEGYPT/MCTRE_files/frame.htm

15. Chiu J. C. Anterior endoscopic assisted cervical microdecompression of disc and foramen / J. C. Chiu, M. W. Reuter // The Internet J. Minim. Inv. Spin. Technology. — 2007. — Vol. 1,

N 2. — Режим доступа к журналу : http://www.spinecenter.com/articles/ScientificArticles/vol1n2_cervical.asp

16. Fontanella A. Percutaneous endoscopic spinal surgery for degenerative disc disease from pioneering applications in 1989 to proven standards in 2009 / A. Fontanella // In Abstr. International 27th Course for Percutaneous Endoscopic Spinal Surgery and Complementary Minimal Invasive Techniques (Bethania Hospital, Zurich, Switzerland, January 29–30, 2009). — Zurich, 2009. — P. 17.

17. Hellinger S. Selective cervical percutaneous endoscopic decompression with a new instrumentation / S. Hellinger // In Abstr. International 24th Course for Percutaneous Endoscopic Spinal Surgery and Complementary Minimal Invasive Techniques (Bethania Hospital, Zurich, Switzerland, January 26–27, 2006). — Zurich, 2006. — P. 11-12.

18. Lee S. H. Comparison of percutaneous endoscopic discectomy to open anterior discectomy for cervical herniations / S. H. Lee // J. Minim. Invasive Spinal Tech. — 2001. — Vol. 1. — P. 17-19.

19. Leonardi M. Degenerative disorders of the cervical spine / M. Leonardi, N. Boos // Spinal disorders: fundamentals of diagnosis and treatment ; ed by N. Boos, M. Aebi. — Berlin : Heidelberg : Springer, 2008. — P. 429-479.

20. Pedachenko E. G. Endoscopic cervical microdiscectomy / E. G. Pedachenko // Acta Neurochirurgica / In Abstr. 13th Congress of the European Association of Neurosurgical Societies (Glasgow, UK, September 2–7, 2007). — Glasgow, 2007. — FP. 22.2.

21. Pedachenko E. G. Endoscopic Cervical Microdiscectomy / E. G. Pedachenko // J. Neurol Neurosurg Psychiatr (Wien). — 2005. — N 1. — P. 27.

22. Pedachenko E. G. Endoscopic cervical microdiscectomy / E. G. Pedachenko // In Abstr. 9th Stryker Spine International Symposium, April 7–8, 2006. — Naples, 2006. — P. 93.

23. Reuter M. W. Cervical endoscopic discectomy / M. W. Reuter // The Internet J. Minim. Inv. Spin. Technology. — 2007. — Vol. 1, N 1.

24. Ruetten S. Full-endoscopic cervical discectomy with posterior and anterior approach / S. Ruetten // In Abstr. International 27th Course for Percutaneous Endoscopic Spinal Surgery and Complementary Minimal Invasive Techniques (Bethania Hospital, Zurich, Switzerland, January 29–30, 2009). — Zurich, 2009. — P. 13.

ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ШЕЙНАЯ МИКРОДИСКЭКТОМИЯ: БЛИЖАЙШИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ШЕЙНЫХ ДИСКАГЕННЫХ НЕЙРОКОМПРЕССИОННЫХ СИНДРОМОВ

Проведен анализ результатов лечения методом эндоскопической микродискэктомии 92 больных с дискогенными компрессионными (радикулопатией, миелопатией, радикуломиелопатией) и рефлекторными синдромами шейного отдела позвоночника. Стойкие положительные результаты получены у 94,8 % больных с симптоматикой выпадения функций компремированного корешка, у 80,0 % больных с миелопатией и у всех пациентов с миелорадикулопатией. Средний балл болевых ощущений при различных алгических рефлекторных синдромах снизился с 2,06–2,5 до 0–0,33. Полный регресс неврологических проявлений рефлекторного ангиоспастического синдрома позвоночной артерии отмечен в 52,6 % случаев.

Ключевые слова: шейный отдел позвоночника, грыжи межпозвоночных дисков, компрессионная дискогенная радикулопатия, миелопатия, радикуломиелопатия, рефлекторные синдромы остеохондроза позвоночника, эндоскопическая шейная микродискэктомия.

ENDOSCOPIC CERVICAL MICRODISCECTOMY: NEAR AND REMOTE RESULTS OF TREATMENT OF DISCOGENIC NEUROCOMPRESSIVE SYNDROMES

Analysis of the treatment outcomes by the method of endoscopic microdiscectomy of 92 patients suffering from discogenic compressive (radiculopathy, myelopathy, radiculomyelopathy) and reflector syndromes of the cervical part of the spinal cord has been conducted. Steady positive results have been obtained in 94.8% patients with symptoms of the root failure in 80.0% patients with myelopathy and in all the patients with myeloradiculopathy. An average mark of pain sensations with various allergic reflector syndromes decreased from 2.06–2.05 till 0–0.33. The full regress of neurologic signs of reflector angiospastic syndrome of the spinal artery was noticed in 52.6% cases.

Key words: cervical part of the spinal cord, herniated disc, compressive discogenic radiculopathy, myelopathy, radiculomyelopathy, reflector syndromes of osteochondrosis, endoscopic cervical microdiscectomy.

УДК 616.24-007.272:613.84

О. К. Асмолов, д-р мед. наук, проф.,

Т. А. Рибак

ВПЛИВ ЛПОФЛАВОНУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНУ АКТИВНІСТЬ КЛІТИН БРОНХІАЛЬНОГО ЕПІТЕЛІУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ІІІ СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ З ТРИВАЛИМ СТАЖЕМ ТЮТЮНОПАЛІННЯ

Одеський державний медичний університет

Традиційна парадигма «хронічний бронхіт — хвороба епітелію» і сьогодні не втратила своєї актуальності, хоча й розширена за рахунок вказівок на значення емфіземи у формуванні необоротного компонента легеневої недостатності, судинних механізмів і медіаторів запалення [1]. Тютюнопаління призводить до зміни як функції, так і структури всієї бронхолегеневої системи, включаючи альвеоли, капіляри й імунну систему легень [2]. Епітелій дихальних шляхів — головна точка дотику для екзогенних окисників, що знаходяться в димі сигарет. Під дією низьких доз конденсату сигаретного диму

зростає проліферативна активність клітин епітелію бронхів, а під дією великих доз конденсату — уповільнюється за рахунок стимуляції апоптозу.

В основі структурної перебудови бронхіального епітелію лежить широкий спектр фенотипічної модифікації епітеліальних клітин бронхів, включаючи гіперплазію, стратифікацію, метаплазію в багат шаровий плоский епітелій, анаплазію, а також атрофію. Остання розвивається не тільки у фіналі хронічного запалення, але й на фоні первинно виниклої та прогресуючої дистрофії бронхіального епітелію із синхронним склерозуванням стінки бронхів

і судин мікроциркуляторного русла — синдрому регенеративно-пластичної недостатності [1; 3; 4].

«Хвороба епітелію» при хронічному обструктивному захворюванні легень (ХОЗЛ) є прикладом того, що за певних умов адекватна запально-репаративна реакція переходить у хронічний патологічний процес. Порушення гомеостатичних механізмів на різних рівнях регуляції призводить до змін і перекручення стереотипної кінетики процесу, роз'єднання запалення та регенерації, неадекватного фіброзу. Процес втрачає захисно-приспосувальний характер, і його можна назвати

дисрегенерацією (патологічна регенерація) [5; 6].

Встановлено, що тривале використання антиоксидантів у лікуванні ХОЗЛ, насамперед у курців, супроводжується позитивною динамікою в основних клінічних проявах ХОЗЛ (кашель, задишка, мокротиння). До препаратів, яким притаманні властивості антиоксидантів і мембранопротекторів, інгібіторів низки катаболічних ферментів належить кверцетин. У деяких водорозчинних формах кверцетину особливе місце посідає ліпофлавіон — кверцетин, який включається в особливу систему доставки — ліпосому, що дозволяє досягти активної пенетрації кверцетину у вогнище запалення, завдяки високій біодоступності ліпосомальних форм доставки. Синергізм ефектів кверцетину та ліпосомальної форми фосфадилхоліну супроводжується вірогідним посиленням антиоксидантної, цитопротекторної й ендотелійпротекторної дії.

Метою роботи є вивчення впливу ліпофлавіону на функціональну активність епітелію у хворих на ХОЗЛ з тривалим стадієм тютюнопаління.

Під спостереженням перебувало 42 хворих на ХОЗЛ, які були розподілені на такі групи: в 1-шу групу ввійшли 19 хворих із ХОЗЛ III ступеня тяжкості, що ніколи не палили; у 2-гу групу — 23 хворих із ХОЗЛ III ступеня тяжкості, що мають стаж паління більше 10 років. Контролем служили 9 здорових пацієнтів у відповідному віковому діапазоні, що ніколи не палили. Їм було проведено бронхоскопічне дослідження. Усі хворі були клінічно, рентгенологічно, спірографічно, ендоскопічно обстежені. Матеріалом дослідження служили бронхоальвеолярні змиви (БАЗ), отримані при діагностичній бронхоскопії. Для проведення культивування епітелію застосовувався метод *in vitro* за Е. А. Лурієм. Після завершення культивування епітеліальних клітин бронхів,

проводилося дослідження фібринолітичної (активаторної) активності (ФА) культурального середовища за методом T. Astgur, S. Mullertz, часу рекальцифікації (ЧР) за Н. Bergerhof, L. Rosa.

Отримані результати були оброблені за допомогою статистичного пакета MS Excel.

Результати проведених нами експериментів *in vitro*, що документують динаміку проліферативної активності епітелію бронхів у хворих 1-ї та 2-ї груп під впливом ліпофлавіону, наведені в табл. 1.

Аналіз поданого в табл. 1 цифрового матеріалу свідчить, що у хворих 1-ї групи проліферативний індекс (ПІ) становить $15,00 \pm 0,49$ і повертається в діапазон фізіологічних коливань показника в експериментах 1 і 2. У хворих 2-ї групи проліферативна активність епітелію (ПАЕ), навпаки, підвищена на 16 % ($P < 0,01$; $P_1 < 0,001$) і вірогідно знижується в експериментах 2 та 3 під впливом ліпофлавіону (ПІ у здорових осіб — $17,13 \pm 0,83$).

Результати дослідження ФА культури клітин епітелію бронхів у хворих 1-ї та 2-ї груп і динаміка показника під впливом ліпофлавіону наведені в табл. 2.

При аналізі наведеного в табл. 2 цифрового матеріалу нами враховувалося, що самому культуральному середовищу ФА не властива, а у використаній нами культуральній моделі присутні тільки клітини епітелію бронхів. Тому фібринолітична (активаторна — за використаною нами методикою) активність культурального середовища може бути зумовлена тільки синтезом активатора плазміногена безпосередньо самими клітинами, що підтверджується і даними літератури [8; 9].

Встановлено, що перебіг ХОЗЛ III ступеня тяжкості, що перебігає у хворих із тривалим стадієм тютюнопаління, характеризується зниженням ФА (на 12,7 %, $P < 0,001$) клітин епітелію бронхів, що можна розцінити як істотний фактор прогресування захворювання (у здорових

Таблиця 1

Динаміка проліферативної активності епітелію бронхів під впливом ліпофлавіону у хворих 1-ї та 2-ї груп, проліферативний індекс

Етапи експерименту, групи хворих	Статистичний показник				
	M±m	n	P	P ₁	P ₂
Експеримент 1. Культуральний експеримент без ліпофлавіону					
1-ша група	15,00±0,49	19	<0,05	—	—
2-га група	19,87±0,57	23	<0,01	<0,001	—
Експеримент 2. Преінкубація клітин епітелію з ліпофлавіоном перед введенням у культуральне середовище					
1-ша група	16,20±0,60	19	<0,5	—	<0,2
2-га група	18,11±0,59	23	<0,5	<0,05	<0,05
Експеримент 3. Ліпофлавіон вводиться безпосередньо в культуральне середовище					
1-ша група	16,61±0,64	19	>0,5	—	<0,05
2-га група	17,70±0,61	23	>0,5	<0,5	<0,01
Контрольна група	17,13±0,83	9	—	—	—

Примітка. У табл. 1–3: P — вірогідність розходжень, вирахована порівняно з контрольною групою, P₁ — вірогідність розходжень, вирахована порівняно з 1-ю групою хворих у відповідному експерименті, P₂ — вірогідність розходжень, вирахована порівняно з експериментом 1 у тій же групі хворих.

осіб лейкоцити активують фібриноліз при 21,61 %).

Результати дослідження прокоагулянтної активності культури клітин епітелію бронхів у хворих 1-ї та 2-ї груп і динаміка показника під впливом ліпофлавоноу подані в табл. 3.

Як видно з табл. 3, у хворих 1-ї групи ЧР культурального середовища знижено на 27,4 %

($P < 0,001$), а у хворих 2-ї групи — на 49,0 % (P і $P_1 < 0,001$). В експериментальних моделях із ліпофлавоном прокоагулянтна активність клітин епітелію знижується — досліджуваний показник зростає на 25,3–12,7 % ($P_1 < 0,001$; $P_2 < 0,001$).

Таким чином, нами встановлена можливість ліпофлавоноопосередкованої корекції не тільки

фібринолітичної, але й прокоагулянтної активності тканин слизової оболонки бронхів у хворих на ХОЗЛ з тривалим стажем тютюнопаління.

Встановлені нами наукові факти дозволяють зробити такі висновки:

1. Особливістю патогенезу ХОЗЛ III ступеня тяжкості в осіб із тривалим стажем тютюнопаління є особлива форма регенеративно-пластичної недостатності (характеризується підвищеною проліферативною активністю бронхіального епітелію), вірогідно більш глибоким порушенням фібринолітичної (синтез активатора плазміногена) та прокоагулянтної активності клітин епітелію.

2. У експериментальних моделях *in vitro* доведено, що ліпофлавоно впливає на проліферативну, фібринолітичну та прокоагулянтну активність бронхіального епітелію, що полягає в зниженні проліферативної активності клітин, підвищенні фібринолітичної та зниженні прокоагулянтної активності епітеліоцитів хворих на ХОЗЛ.

3. Зазначені факти можна розцінювати як наукове обґрунтування доцільності використання ліпофлавоно для корекції репаративної регенерації, фібринолітичної та прокоагулянтної функціональної активності клітин епітелію слизової оболонки бронхів у хворих на ХОЗЛ, насамперед, у осіб із тривалим стажем паління.

ЛІТЕРАТУРА

1. Чучалин А. Г. Хронические обструктивные болезни легких / А. Г. Чучалин. — М. : ЗАО «Изд-во БИНОМ» ; СПб. : Невский Диалект, 1998. — 512 с.
2. MacNee W. Is oxidative stress central to the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease? / W. MacNee, I. Rahman // Trends Mol. Med. — 2001. — Vol. 7, N 2. — P. 55-62.
3. Rahman I. Antioxidant therapeutic targets in COPD / I. Rahman, I. Kilty // Curr. Drug. Targ. — 2006. — Vol. 7, N 6. — P. 707-720.
4. MacNee W. Oxidants/antioxidants and COPD / W. MacNee // Chest.

Таблиця 2
Вплив ліпофлавоноу на фібринолітичну (активаторну) активність (за Т. Astrup, S. Mullertz [7]) культурального середовища культури клітин епітелію бронхів у хворих 1-ї та 2-ї груп, %

Етапи експерименту, групи хворих	Стат. показник				
	M±m	n	P	P ₁	P ₂
Експеримент 1. Культуральний експеримент без ліпофлавоноу					
1-ша група	116,16±1,57	19	<0,001	—	—
2-га група	87,32±1,75	23	<0,001	<0,001	—
Експеримент 2. Преінкубація клітин епітелію з ліпофлавоном перед введенням у культуральне середовище					
1-ша група	115,16±1,50	19	<0,001	—	>0,5
2-га група	97,88±1,90	23	<0,5	<0,01	<0,001
Експеримент 3. Ліпофлавоно вводиться безпосередньо в культуральне середовище					
1-ша група	118,11±1,37	19	<0,001	—	<0,5
2-га група	89,79±1,87	23	<0,001	<0,001	<0,5
Контрольна група	100,00±1,82	9	—	—	—

Таблиця 3
Вплив ліпофлавоноу на час рекальцифікації (за Н. Bergerhof, L. Rosa [10]) культурального середовища культури клітин епітелію бронхів у хворих 1-ї та 2-ї груп, %

Етапи експерименту, групи хворих	Стат. показник				
	M±m	n	P	P ₁	P ₂
Експеримент 1. Культуральний експеримент без ліпофлавоноу					
1-ша група	72,92±1,30	19	<0,001	—	—
2-га група	51,34±1,64	23	<0,001	<0,001	—
Експеримент 2. Преінкубація клітин епітелію з ліпофлавоном перед введенням у культуральне середовище					
1-ша група	91,36±1,78	19	<0,001	—	<0,001
2-га група	66,34±1,77	23	<0,001	<0,001	<0,001
Експеримент 3. Ліпофлавоно вводиться безпосередньо в культуральне середовище					
1-ша група	88,05±1,60	19	<0,001	—	<0,001
2-га група	69,30±1,74	23	<0,001	<0,001	<0,001
Контрольна група	100,31±1,87	9	—	—	—

— 2000. — Vol. 117, N 5. — P. 303-317.

5. Choi K. L. Mast cells, fibroblasts and fibrosis / K. L. Choi, G. N. Claman // Immun. Res. — 1995. — Vol. 6, N 3. — P. 145-152.

6. Воспаление : рук. для врачей / под ред. В. В. Серова, В. С. Паукова. — М. : Медицина, 1995. — 640 с.

7. Astrup T. The fibrin plate methods for estimation fibrinolytic activity / T. Astrup, S. Mullertz // Arch. Bioch. Bioph. — 1972. — Vol. 40. — P. 346-351.

8. Братчик А. М. Клинические проблемы фибринолиза / А. М. Братчик. — К. : Здоров'я, 1993. — 344 с.

9. Федосеева В. М. Патогенетическая роль и коррекция нарушений

эндокринной регуляции иммунитета при сочетанном течении хронического бронхита и цирроза печени : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.27 / В. М. Федосеева. — Симферополь, 2000. — 156 с.

10. Bergerhof H. Estimation of plasma recalcification time / H. Bergerhof, L. Roca // Ztschr. Vitamin-Hormon u. Fermentforsch. — 1954. — Vol. 6, N 1. — P. 25.

УДК 616.24-007.272:613.84

О. К. Асмолов, Т. А. Рыбак

ВПЛИВ ЛІПОФЛАВОНУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНУ АКТИВНІСТЬ КЛІТИН БРОНХІАЛЬНОГО ЕПІТЕЛІУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ІІІ СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ З ТРИВАЛИМ СТАЖЕМ ТЮТЮНОПАЛІННЯ

Вивчено вплив ліпофлавоноу на функціональну активність епітелію у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень з тривалим стажом тютюнопаління.

Встановлено, що особливістю патогенезу при цьому захворюванні є підвищена проліферативна активність бронхіального епітелію, порушення фібринолітичної та прокоагулянтної активності його клітин.

Обґрунтована доцільність застосування ліпофлавоноу для корекції репаративної регенерації, фібринолітичної та прокоагулянтної функціональної активності клітин епітелію слизової оболонки бронхів.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, тютюнопаління, ліпофлавоно.

UDC 616.24-007.272:613.84

O. K. Asmolov, T. A. Rybak

LIPOFLAVON INFLUENCE ON FUNCTIONAL ACTIVITY OF THE BRONCHIAL EPITHELIUM CELLS IN PATIENTS SUFFERING FROM CHRONIC OBSTRUCTION LUNG DISEASE OF THE III DEGREE OF SEVERITY WITH A LONG TERM OF SMOKING

Lipoflavon influence on the functional activity of the epithelium in patients suffering from chronic obstruction lung disease with a long term of smoking has been studied.

It is established that the peculiarity of this disease pathogenesis is increased proliferative activity of the bronchial epithelium, impairment of fibrinolytic and procoagulating activity of its cells.

Expediency of lipoflavon usage for correction of reparative, regenerative, fibrinolytic and procoagulating activity of the cells of the bronchial epithelium.

Key words: chronic obstruction lung disease, smoking, lipoflavon.

*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

УДК 616.379-008.64:615.273.3:577.175.722

О. В. Коноваленко

КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ НОВІТНІХ ІНСУЛІНІВ

Одеський державний медичний університет

Створення інсулінів пройшло кілька етапів. *Перше покоління інсулінів* — це свинячий і бичачий інсуліни, які мають амінокислотні відмінності від людського інсуліну. Задля зниження антигенних властивостей препаратів інсуліну першого покоління були впроваджені спеціальні методи очищення, в результаті чого отримали *інсуліни другого покоління* — монопікові та монокомпонентні інсуліни (1950-ті роки) [1].

Інсуліни третього покоління (1980-ті роки) — препарати інсуліну людини, які отримують або напівсинтетичним методом — заміна В30 амінокислоти аланін на треонін, або біосинтетичним (рекомбінантним) методом.

Інсуліни четвертого покоління (1990-ті роки) — це інсулінові аналоги та неін'єкційні інсуліни.

Незважаючи на різний об'єм вживаної їжі та фізичної активності протягом доби, концентрація глюкози в плазмі здорових людей залишається в межах вузького коридору. Це зумовлено балансом між секрецією інсуліну β -клітинами та дією інсуліну. Після прийому їжі у здорової людини рівень глюкози в крові досягає піка через 30–60 хв і повертається до базального рівня через 2–3 год. Концентрація інсуліну в крові здорових людей має аналогічну флукутуацію — первинна інсулінова відповідь (перша фа-

за синтезу) спостерігається під час прийому їжі (особливо висока концентрація інсуліну присутня в портальній крові) та завершується через 10 хв, а також повільне підвищення рівня інсуліну (друга фаза) з повільним поверненням до вихідного рівня через 2–3 год. Перша фаза запобігає розвитку постпрандіальної гіперглікемії, друга фаза — гіпоглікемії в постпрандіальному (натще, інтерпрандіальному) стані, особливо нічної. Таким чином, для утримання рівня глюкози в межах норми у хворих на цукровий діабет (ЦД) слід забезпечити контроль постпрандіальної глюкози (має бути пік рівня інсуліну плазми відразу після прийому їжі) й інтерпрандіального стану (рівень безпикової концентрації інсуліну до їди) [2].

Введений інсулін до або під час їди для забезпечення імітації першої фази секреції інсуліну називають «прандіальним інсуліном». Донедавна в такій якості використовувався лише людський регулярний інсулін [2]. Однак регулярний інсулін не забезпечує швидкого інсулінового піка одночасно з абсорбцією вуглеводів з кишечника. Регулярний інсулін починає діяти через 30–60 хв після ін'єкції, пік — через 2–3 год, тривалість дії — 8–10 год, тобто хворий має вводити цей інсулін за 30–40 хв до прийому їжі [3]. Через дефіцит інсуліну в крові, особ-

ливо на портальному рівні, у хворих на ЦД рівень глюкози збільшується надмірно протягом наступних 1–2 год після прийому їжі. Крім того, необхідною умовою є додатковий прийом їжі через 2 год після ін'єкції через пік дії регулярного інсуліну. З другого боку, пролонгована абсорбція регулярного інсуліну протягом 4–5 год після ін'єкції призводить до гіперінсулінемії, яка збільшує ризик інтерпрандіальної гіпоглікемії, що зумовлює необхідність додаткового прийому їжі [2; 3].

Для розв'язання проблеми, пов'язаної з недоліками фармакокінетики регулярного інсуліну, за допомогою методу «генної інженерії» були синтезовані аналоги інсуліну швидкої дії (інсуліни лізпро, аспарт і гліулзін) (табл. 1).

Першим таким аналогом був інсулін лізпро, другим — інсулін аспарт, третім — гліулзін. Хоча структури лізпро й аспарту різняться, ці дві сполуки багато в чому подібні за фармакодинамікою та фармакокінетикою [2].

В інсуліні лізпро звичайна послідовність ланки 28 (пролін) змінилася на ланку 29 (лізин). Інсулін аспарт отримано з молекули інсуліну шляхом заміни проліну в 6-му положенні В28 на негативно заряджену аспартатну кислоту. Це приводить до невеликої конформаційної зміни

Характеристика нових аналогів людського інсуліну швидкої дії

Препарат	Початок дії, хв	Пік концентрації, год	Тривалість дії, год
Епайдра	5–25	1–2	4–5
Лізпро			
Аспарт			

С-закінчення В-ланцюга [4]. Інсулін глюлізин виробляється як і лізпро, і аспарт методом «генної інженерії», він є тотожним людському, за винятком заміни аспарагіну на лізин у положенні В3 і лізину на глютамінову кислоту в положенні В29. Суттєво, що активація інсулінових рецепторів глюлізином подібна до дії людського інсуліну [5].

Введення рекомбінантного інсуліну короткої дії дозволяє уникнути додаткового прийому їжі та застосовувати препарат безпосередньо перед прийомом їжі або відразу після нього, зважаючи на фармакокінетику цього інсуліну. Застосування інсуліну лізпро призводило до зменшення вираженості симптомів ЦД, значного зниження глікемії, зменшення обмежень, пов'язаних із ЦД, і відповідно до покращання якості життя хворих. Застосування інсуліну лізпро збільшувало можливості пацієнтів вести активний спосіб життя, полегшувало обчислення необхідної дози інсуліну залежно від характеру харчування та режиму фізичної активності [3]. Інсулін аспарт не поступається, а за якістю життя, рівнем глюкози в крові і HbA_{1C} навіть випереджає інсулін лізпро [6]. Інсулін аспарт краще знижував рівень глюкози і HbA_{1C} , ніж Новоліна 30R [4].

Клінічна ефективність і безпечність глюлізину були підтверджені у кількох великих дослідженнях. Так, було показано, що глюлізин у поєднанні з НПХ інсуліном краще утримував постпрандіальний рівень глюкози в нормальних межах і знижував рівень HbA_{1C} , ніж регулярний

інсулін на фоні НПХ інсуліну [7]. Застосування глюлізину (епайдри) супроводжувалося меншою частотою несприятливих ефектів, зокрема гіпоглікемії, ніж введення лізпро або регулярного інсуліну [8]. У хворих на ЦД 2 типу введення епайдри за 0–15 хв до прийому їжі забезпечувало кращий постпрандіальний та інтрапрандіальний глюкозний контроль порівняно з людським регулярним інсуліном [9].

Водночас аналоги інсуліну мають коротшу дію, ніж регулярний інсулін, що призводить до зникнення глікемічного контролю через 3–4 год після ін'єкції, тому просте заміщення регулярного інсуліну аналогами швидкої дії на фоні недостатнього базального рівня інсуліну не покращує загальний глікемічний контроль. Для підтримання глікемічного контролю під час інтерпрандіального періоду слід вводити інсулін тривалої дії разом із лізпро під час їди, що становить 1/3 від дози інсуліну короткої дії [8].

Незважаючи на наявність інсулінорезистентності й компенсаторної гіперінсулінемії у більшості хворих із ЦД 2 типу застосування інсулінотерапії дозволяє знизити ризик серцево-судинних ускладнень [10].

Абсолютним показанням до призначення інсуліну хворим на ЦД 2 типу є відсутність компенсації ЦД (постійно глікемія натще понад 8,0 ммоль/л, постпрандіальна глікемія — понад 10,0 ммоль/л, незважаючи на призначення максимальних доз пероральних препаратів), вагітність (усі пероральні цукрознижуючі препарати протипока-

зані під час вагітності), екстремні ситуації (інсульт, інфаркт міокарда, кетоацидоз) [10].

Базальна секреція інсуліну — це виділення інсуліну, необхідне в постабсорбтивному (інтерпрандіальному) періоді, який за умов 2–3-кратного прийому їжі займає близько 2/3 доби. У здорових людей секретується близько 0,5–1,0 МО/год. Базальна секреція інсуліну обмежує виділення ендогенної глюкози, головним чином, печінкою, гальмує ліполіз і надмірне надходження жирних кислот до печінки. Якщо потребу в прандіальному інсуліні легко забезпечити за допомогою аналогів інсулінів швидкої дії, то забезпечити потребу в інсуліні натще значно важче. Дійсно, нічний стан — найтриваліший постабсорбтивний період, під час якого хворі на ЦД 1 типу мають різні потреби в інсуліні. Зокрема, мінімальна потреба — до 3-ї години ночі, максимальна потреба (+ 30 %) — у період 4–7-ї години ранку [2].

Досить широко хворі на ЦД використовують інсуліни середньої та тривалої дії: НПХ, NPL, Ленте, Ультраленте. На жаль, ці препарати мають суттєві недоліки, зокрема варіабельність абсорбції з місця ін'єкції, що пов'язано з розпадом кристалів на інсулін і протамін або цинк. Крім того, ці препарати мають пік дії через 4–5 год і швидкий спад через 9–11 год після ін'єкції. Отже, якщо ці препарати вводяться ввечері, то пік концентрації припадає з 12-ї до 2-ї години ночі, коли відзначається найменша потреба в інсуліні, а спад концентрації інсуліну — на ранкові години, коли зростає фізіологічна потреба в ньому. Це зумовлює, з одного боку, можливість гіпоглікемії в нічні години, з іншого — гіперглікемію в ранні години (“dawn phenomenon”) [2].

Протягом понад 50 років інсуліни НПХ і Ленте були основою базальної інсулінотерапії. Однак останнім часом розроблено нове покоління інсулінів

Характеристика нових аналогів людського інсуліну тривалої дії (без пікового профілю)

Препарат	Початок дії, год	Пік концентрації, год	Тривалість дії, год
Лантус	1–2	Відсутній	24
Детемір		4–6	20

тривалої дії, що отримують методом рекомбінантної ДНК-технології (табл. 2).

Розробки інсулінів тривалої дії нового покоління (детемір, лантус) забезпечують прості, ефективні та максимально безпечні режими інсулінотерапії. Молекула детеміру відрізняється від структури людського інсуліну відсутністю треоніну в положенні В30 і приєднанням до лізину в положенні В29 міристинової кислоти — жирно-кислотного залишку з 14 атомів вуглецю. Приєднання жирної кислоти до інсуліну забезпечує його зв'язування з альбуміном і перебування в розчинному стані після ін'єкції, а також пролонгацію всмоктування інсуліну з підшкірного шару. Інсулін детемір відрізняється меншою варіабельністю дії порівняно з іншими базальними інсулінами. По-перше, оскільки детемір є розчинним інсуліном, то він не потребує ресуспензування препарату, по-друге, зв'язування з альбуміном крові забезпечує дуже важливий буферний ефект, що унеможливорює коливання концентрації інсуліну в крові залежно від всмоктування в місці ін'єкції [11]. Результати досліджень підтвердили, що інсулін детемір має значно меншу варіабельність дії порівняно з іншими базальними інсулінами — інсуліном гларгіном та інсуліном НПХ [12].

У молекулі гларгін інсуліну аспарагін у 21-му положенні А-ланцюга замінено на гліцин, а до С-кінця В-ланцюга в положенні 31 і 32 додані 2 залишки аргініну. Це зменшило розчинність препарату в нейтральному середовищі підшкірно-жирового шару.

Відзначено менші внутрішньоіндивідуальні коливання глікемії натще, зниження ризику гіпоглікемії, нижчий рівень HbA_{1c}, покращання ліпідного профілю крові (нормалізувався рівень β-ліпопротеїнів і знизився рівень холестерину) та запобігання збільшенню маси тіла при використанні детеміру у хворих на ЦД 1 типу щодо НПХ [13]. Застосування детеміру у хворих на ЦД 2 типу також зменшує ризик гіпоглікемії та збільшення маси тіла порівняно з традиційним базальним інсуліном [14].

Сьогодні єдиним безпіковим препаратом інсуліну тривалої дії є інсулін гларгін (лантус). Інсулін гларгін — новий біосинтетичний людський інсулін. З 2002 р. гларгін рекомендований для використання в Україні. Детемір вводять двічі на добу, тимчасом як гларгін — один раз [2].

Гларгін (лантус) отримують за допомогою рекомбінантної ДНК-технології. Препарат гларгін відрізняється наявністю двох аргінінових молекул до С-кінця В-ланцюга, що забезпечує більшу розчинність такого інсуліну при слабкокислому рН і меншу розчинність за фізіологічного рН (7,0) у підшкірній тканині. Друга відмінність гларгіну від інсуліну людини — це заміщення в 21-му положенні А-ланцюга аспарагіну на гліцин, що забезпечує добру стабільність і біодоступність препарату. Інсулін гларгін є прозорим розчином, який утворює мікропреципітат при фізіологічному (нейтральному) середовищі в підшкірній тканині, що поступово дифундує через мембрану капілярів і забезпечує безпікову та

тривалу концентрацію аналога інсуліну в крові.

Застосування інсуліну лантусу в групі хворих, які були недостатньо компенсовані при прийомі сучасних пероральних цукрознижуючих препаратів, дозволяє досягти вираженого гіпоглікемічного ефекту з вірогідним зниженням як препрандіальної, так і постпрандіальної глікемії, а також рівня глікованого гемоглобіну [15].

Застосування лантусу дозволило поліпшити глікемічний контроль навіть у тих хворих на ЦД 2 типу, які отримували до включення в дослідження інсулінів тривалої дії [15]. Інсулін гларгін (лантус) істотно переважав НПХ інсулін за рівнем і швидкістю досягнення цільових показників стану компенсації ЦД (рівень глюкози натще і після прийому їжі, рівень HbA_{1c}), що має зменшити рівень інвалідизації та смертності внаслідок пізніх діабетичних ускладнень [16]. Також уповільнювалося збільшення маси тіла порівняно з інсуліном НПХ [10].

Нині існує три моделі заміщення дефіциту інсуліну при ЦД. У всіх моделях рекомендується застосовувати аналоги інсуліну швидкої дії перед кожним прийомом їжі. Водночас моделі різняться методом заміщення базального інсуліну — це може бути постійна підшкірна ін'єкція інсуліну (ППІ), багаторазові щоденні ін'єкції НПХ або одноразове добове введення гларгіну (лантус)/детеміру [2].

Призначення епайдри на фоні НПХ інсуліну у хворих на ЦД 2 типу забезпечувало кращий контроль глюкози та меншу кількість випадків нічної гіпоглікемії, ніж людський інсулін на фоні НПХ інсуліну [17]. Готова суміш аналога, що складається з інсуліну аспарт і протамінованого інсуліну аспарт (NovoMix 30), приводить до зниження частоти розвитку гіпоглікемії та меншої динаміки збільшення маси тіла порівняно з традиційно вживаною сумішшою людського інсуліну [18].

У пацієнтів із ЦД 2 типу комбінація аналогів інсуліну детеміру й аспарту забезпечує вірогідне зниження рівня HbA_{1C} порівняно з призначенням НПХ інсуліном і гларгіном. Аналоги значно знижують ризик гіпоглікемії з одночасним поліпшенням глікемічного профілю (зменшився рівень глікемії натще, порідшали випадки нічної гіпоглікемії) [19].

Застосування аналогів інсуліну (гларгін + лізпро/аспарт) у комплексному лікуванні підлітків із ЦД 1 типу протягом двох років призвело до збільшення кількості пацієнтів із задовільною компенсацією захворювання. Виявлено більш низький рівень загального холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїдів низької щільності та ліпопротеїдів дуже низької щільності у хворих, які отримували аналоги інсуліну, порівняно з хворими, що отримували препарати людського інсуліну [20].

Згідно з іншими дослідженнями, заміщення в базис-болусній інсулінотерапії пацієнтів із ЦД 1 типу інсуліну НПХ на гларгін з інсуліном лізпро (перед їдою) у дітей і підлітків приводило до значного зниження глікемії натще та HbA_{1C} , а також зменшення випадків гіпоглікемії [21]. При переході на аналоги інсуліну (епайдра + лантус) відзначали рівний профіль нічної глікемії, зниження рівня ранкової глікемії (феномен «ранішня зоря»), зменшення коливань рівня глікемії протягом дня, відсутність потреби у додаткових прийомах їжі [22].

Додавання малих доз інсуліну пролонгованої дії до пероральної терапії — ефективний спосіб утримання рекомендованого рівня HbA_{1C} у хворих на ЦД 2 типу. При ЦД 2 типу рекомендовано: базальний інсулін (лантус) вводять на ніч перед вечерею або вранці разом із метформіном або лантусом + амарилом. Лантус також високоефективний при комбінації з аналогами інсуліну швидкої дії [10].

Зважаючи на те, що інсуліни середньої та тривалої дії не забезпечують достатньої імітації вмісту базального інсуліну, була впроваджена методика ППІ. Вперше ідея ППІ запропонована понад 30 років тому J. C. Pickup і співавторами, сьогодні це «золотий стандарт» інсулінотерапії [23].

Основні відмінності інсулінової помпи від звичайної інсулінотерапії полягають у використанні виключно інсулінів короткої або ультракороткої дії та у постійному введенні малих доз інсуліну [1].

Інсулінові помпи були запропоновані для того, щоб уникнути чисельних щоденних ін'єкцій препаратів інсуліну. Для цього методу застосовують інсулін короткої дії, який вводять підшкірно за допомогою спеціального катетера. Місце розташування катетера змінюють кожні 3 дні, тобто, замість 4–5 ін'єкцій на день, пацієнт отримує 1 ін'єкцію на 3 дні. Популяризації цього методу сприяли впровадження мініатюрних систем, що легко програмуються залежно від фізичної активності, характеру їжі тощо. При застосуванні ППІ відбувається болусне введення інсуліну (перед або під час прийому їжі) на фоні базальної ін'єкції інсуліну. Основними перевагами ППІ є більша фізіологічність секреції інсуліну, що зумовлює досягнення кращих показників глікемії, збереження компенсації ЦД і можливість ведення активного способу життя. Також для ППІ останнім часом усе більше застосовують інсулінові аналоги ультракороткої тривалості дії, що значно збільшує ефективність ППІ [24].

У хворих на ЦД 1 типу ППІ покращує контроль глюкози порівняно з комбінацією НРН-інсулін + інсулін аспартат [25]. Застосування ППІ у хворих на ЦД 1 типу різного віку вірогідно нижче утримувало рівень HbA_{1C} , зменшувало варіабельність глюкози та кількість випадків гіперглікемії, ніж множинне введення інсуліну (МВІ)

[26]. У дітей із ЦД 1 типу за ППІ вірогідно нижчою була добова потреба в інсуліні, ніж у хворих, які отримували МВІ терапію [26]. Випадки тяжкої гіпоглікемії ППІ спричиняє рідше, ніж інсуліни тривалої дії (гларгін або детемір), а також забезпечує більш точне надходження інсуліну до організму [27]. Таким чином, інсуліни тривалої дії не можуть замінити ППІ у хворих на ЦД 1 типу.

З другого боку, є дані, що свідчать про однакову ефективність ППІ та МВІ при ЦД 1 типу щодо кількості випадків гіпоглікемії, показників A_{1C} [26]. Можливо, що розбіжності результатів пов'язані з різним терміном використання ППІ, іншими відмінностями умов досліджень.

У хворих на ЦД 2 типу обидва способи — ППІ та комбінація НРН-інсулін + інсулін аспартат — мали однакову ефективність і переносимість [25]. Не відрізнялися ППІ від МВІ (гларгін) за HbA_{1C} , кількістю випадків гіпоглікемії, збільшенням маси тіла, однак краще знижували глюкозу крові у хворих на ЦД 2 типу [26]. Інше дослідження свідчить про однаковий контроль глюкози при застосуванні МВІ (гларгін/детемір) і ППІ [27]. При неефективності МВІ (часті випадки тяжкої гіпоглікемії і/або підвищення A_{1C}) ППІ значно поліпшує ці показники [28].

На фоні метформіну ППІ (лізпро) краще знижувала HbA_{1C} і коливання глюкози після прийому їжі, ніж МВІ + метформін [28].

Пульсове введення інсуліну більше, ніж постійне, знижує потребу в інсуліні. Це пов'язано з тим, що гіперінсулінемія часто є як результатом, так і стимулятором резистентності до інсуліну [29].

На жаль, інсулінова помпа не є «штучною підшлунковою залозою», оскільки відсутній зворотний вплив рівня глюкози на синтез інсуліну, тому буде

корисним одночасно з ПППі проводити моніторинг рівня глюкози [28].

Показання для переходу на ПППі: декомпенсація ЦД (підвищення HbA_{1C} , постпрандіальна гіперглікемія та значні коливання глікемії), незважаючи на інтенсивну інсулінотерапію, часті і/або безсимптомні гіпоглікемії, вагітність, потреба в дуже малій кількості екзогенного інсуліну, бажання хворого вести активний спосіб життя [24].

На жаль, навіть за умов інтенсивної інсулінотерапії важко досяжним залишається відповідність екзогенної інсулінотерапії та фізіологічної продукції інсуліну. Це пов'язано з тим, що в процесі лікування інсулін вводиться підшкірно (а не надходить безпосередньо в печінку, як це відбувається за нормальних умов), зберігається варіабельність абсорбції інсуліну залежно від місця ін'єкції [24].

Треба відзначити, що після підшкірного введення ефект аналогів інсуліну тривалої дії не може бути перерваним, водночас у хворих з помпою введення інсуліну може бути тимчасово перерване. Це має знизити ризик гіпоглікемії, пов'язаної з фізичним навантаженням, у хворих з помпою [30].

У деяких пацієнтів із помпою через 1–2 роки лікування може спостерігатися погіршення HbA_{1C} . У такому разі рекомендуються повторні курси в спеціалізованій клініці, консультація дієтолога.

Чому не завжди помпа нормалізує HbA_{1C} ? Причини, що можна усунути: проблеми канюлі, розлади роботи помпи, неправильний розрахунок, забитий болус, введення алкоголю або глюкокортикоїдів, хвороба, фізична активність. Причини, що не можна усунути: уповільнена або непередбачувана абсорбція інсуліну з підшкірного депо, варіабельність чутливості до інсуліну або діабетичний гастропарез, який уповільнює або порушує всмоктування їжі [28; 31].

Останні дослідження підтвердили повну доцільність лікування ПППі і його краще співвідношення ціни — ефективності [28]. Це пов'язано з економією матеріальних витрат для лікування ускладнень ЦД і побічних ефектів інсулінотерапії завдяки зниженню абсолютного ризику нових випадків і уповільнення прогресування вже наявних судинних ускладнень [32; 33]. Багато досліджень довели, що рівень страху, депресивність, самооцінка та сімейний мікроклімат або не змінюються, або поліпшуються після переходу від МВІ до помпи [30].

Отже, наведений огляд літератури свідчить про появу нових препаратів інсуліну та нових приладів для їх введення, що значно покращують контроль глікемії у хворих на ЦД і запобігають розвитку ускладнень ЦД або уповільнюють їх, зменшують ризик ускладнень інсулінотерапії.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Основные этапы сахароснижающей терапии при сахарном диабете: современное состояние и ближайшие перспективы* / Н. Тронько, А. Ефимов, С. Ткач [и др.] // Вісник фармакології та фармації. — 2007. — № 2. — С. 2-10.

2. *Полтораки В. В.* Нові рекомбінантні аналоги інсуліну як засіб оптимізації глікемічного контролю у хворих на цукровий діабет / В. В. Полтораки, Ю. І. Караченцев, М. Ю. Горшунська // Проблеми ендокринної патології. — 2005. — № 4. — С. 53-71.

3. *Маньковский Б. Н.* Аналоги инсулина ультракороткой продолжительности действия — применение в интенсивной инсулинотерапии / Б. Н. Маньковский // Проблеми ендокринної патології. — 2007. — № 2. — С. 74-77.

4. *2-way cross-over, open-labeled trial to compare efficacy and safety of insulin Aspart and Novolin R delivered with CSII in 21 Chinese diabetic patients* / B. I. Yu-fang, Z. Lie-bin, L. I. Xiaoying [et al.] // Chin. Med. J. — 2007. — Vol. 120 (19). — P. 1700-1703.

5. *Cox S. L.* Insulin glulisine / S. L. Cox // Drugs Today. — 2005. — Vol. 11, N 1. — P. 433-440.

6. *Evaluation of treatment satisfaction associated with the use of insulin aspart in continuous subcutaneous insulin infusion* / S. D. Wittlin, A. O. Mar-

cus, C. S. Weng [et al.] // Diabetes Technol. Ther. — 2008, Feb. — Vol. 10 (1). — P. 1-10.

7. *Insulin glulisine provides improved glycemic control in patients with type 2 diabetes* / G. Dailey, J. Rosenstock, R. G. Moses, K. Ways // Diabetes Care. — 2004. — Vol. 27. — P. 2362-2368.

8. *Efficacy and safety of insulin glulisine (GLU) and insulin lispro (IL), combined with insulin glargine (GLAR) in patients with type 1 diabetes* / M. Dreyer, R. Prager, A. Robinson [et al.] // Abstr. 64th Annu Meet Sci. Sess. Amer. Diabetes Assoc., Orlando, 2004. — 2004. — P. 520.

9. *Insulin glulisine, insulin lispro and regular human insulin show comparable end-organ metabolic effects in type 1 diabetes underlying physiologic insulin signaling* / K. Horvath, G. Bock, W. Regettig [et al.] // Diabetes. — 2005. — Vol. 54, Suppl. 1. — P. 45.

10. *Каминский А. В.* Своевременная инсулинотерапия сахарного диабета / А. В. Каминский // Международный эндокринологический журнал. — 2007. — № 2 (8). — С. 24-27.

11. *Панькив В. И.* Инсулиновый аналог левемир (детемир) и новые возможности терапии сахарного диабета / В. И. Панькив // Международный эндокринологический журнал. — 2006. — № 2 (4). — С. 93-96.

12. *Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes* / T. Heise, L. Nohse, V. B. Rinn [et al.] // Diabetes. — 2004. — Vol. 53, N 6. — P. 1614-1620.

13. *Эффективность и безопасность аналога инсулина «детемир» (Левемир). Клиническое наблюдение* / Л. М. Султанова, Н. В. Криничкая, Ю. В. Исхакова, О. Г. Печерица // Проблемы эндокринологии. — 2008. — Т. 54, № 4. — С. 38-39.

14. *Treatment with insulin detemir associated with predictable fasting blood glucose levels and favourable weight development in subjects with type 2 diabetes* / T. Haak, A. Tiengo, W. Waldhausl, E. Draeger // Diabetes. — 2003. — Vol. 52, Suppl. 1. — P. 120.

15. *Инсулин гларгин (Лантус) в лечении больных сахарным диабетом 2-го типа* / Л. И. Витохина, Н. В. Еременко, В. В. Черникова, С. А. Москаленко // Международный эндокринологический журнал. — 2008. — № 5 (17). — С. 84-86.

16. *Клиническое применение инсулина гларгин (лантус) в работе эндокринологической службы Москвы: анализ эффективности и безопасности* / М. Б. Анциферов, Л. Г. Дорофеева, О. М. Котешкова [и др.] // Проб-

лемы эндокринологии. — 2005. — Т. 51, № 6. — С. 24-31.

17. *Dailey G.* Fine-tuning therapy with basal insulin for optimal glycemic control in type 2 diabetes / *G. Dailey* // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2004. — Vol. 20, N 12. — P. 2007-2014.

18. *Heller S.* Снижение риска развития гипогликемий при применении инсулиновых аналогов / *S. Heller* // *Диабетик.* — 2005. — № 2. — С. 35-36.

19. *Приходина О. А.* Использование аналогов базального инсулина в сравнении с традиционным НПХ-инсулином в базально-болюсной терапии у детей и подростков, больных сахарным диабетом 1-го типа / *О. А. Приходина, С. В. Сурикова, Я. В. Гирш* // *Проблемы эндокринологии.* — 2007. — Т. 53, № 6. — С. 11-15.

20. *Шарикова М. М.* Аналоги инсулина в профилактике осложнений сахарного диабета 1-го типа у подростков / *М. М. Шарикова* // *Международный эндокринологический журнал.* — 2008. — № 3 (15). — С. 55-59.

21. *Большова Е. В.* Применение аналога инсулина лантус в терапии сахарного диабета у детей и подростков / *Е. В. Большова* // *Проблемы эндокринологии.* — 2005. — № 3. — С. 9-20.

22. *Большова О. В.* Застосування аналогів інсуліну короткої та подовженої дії у дітей та підлітків, хворих на цукровий діабет 1-го типу / *О. В.*

Большова, О. Я. Самсон // *Проблемы эндокринологии.* — 2007. — № 4. — С. 11-16.

23. *Continuous subcutaneous insulin infusion: an approach to achieving normoglycemia* / *J. C. Pickup, H. Keen, J. A. Parsons, K. G. Alberti* // *Brit. Med. J.* — 1978. — Vol. 28. — P. 204-207.

24. *Клиническое применение инсулина гларгин (лантус) в работе эндокринологической службы Москвы: анализ эффективности и безопасности* / *М. Б. Анциферов, Л. Г. Дорофеева, О. М. Котешкова* [и др.] // *Проблемы эндокринологии.* — 2005. — Т. 51, № 6. — С. 24-31.

25. *Bode W.* Use of rapid-acting insulin analogues in the treatment of patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus: insulin pump therapy versus multiple daily injections / *B. W. Bode* // *Clin Ther.* — 2007. — Vol. 29, Suppl. D. — P. 135-144.

26. *Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis* / *K. Jeitler, K. Horvath, A. Berg- hold* [et al.] // *Diabetologia.* — 2008, Jun. — Vol. 51 (6). — P. 941-951.

27. *Pickup J. C.* Long-acting insulin analogs versus insulin pump therapy for the treatment of type 1 and type 2 diabetes / *J. C. Pickup, E. Renard* // *Diabetes Care.* — 2008, Feb. — Vol. 31, Suppl. 2. — P. 140-145.

28. *Pickup J. C.* Long-acting insulin analogs versus insulin pump therapy for the treatment of type 1 and type 2 diabetes / *J. C. Pickup, Eric Renard* // *Diabetes Care.* — 2008. — Vol. 31, Suppl. 2. — P. 140-145.

29. *Shanik M. H.* Insulin resistance and hyperinsulinemia / *M. H. Shanik, Y. Xu, J. Skrha* // *Diabetes Care.* — 2008. — Vol. 31, Suppl. 2. — P. 262-268.

30. *Phillip M.* Use of insulin pump therapy in the pediatric age-group / *M. Phillip, T. Battelino, H. Rodriguez* // *Diabetes Care.* — 2007, June. — Vol. 30, N 6. — P. 1653-1662.

31. *Unexplained hyperglycemia in continuous subcutaneous insulin infusion: evaluation and treatment* / *S. W. Ponder, J. S. Skyler, D. F. Kruger* [et al.] // *Diabetes Educ.* — 2008, Mar-Apr. — Vol. 34 (2). — P. 327-333.

32. *Белусов Д. Ю.* Фармакоэкономика инсулина гларгина (Лантус) по результатам зарубежных контролируемых исследований / *Д. Ю. Белусов* // *Клиническая фармакология и терапия.* — 2008. — Т. 17, № 24. — С. 84-88.

33. *Ушакова О. В.* Фармакоэкономическое обоснование перевода больных сахарным диабетом 1-го типа на инсулиновый аналог короткого действия «аспарт» (Новорапид) / *О. В. Ушакова, И. А. Шапиро* // *Проблемы эндокринологии.* — 2006. — Т. 52, № 4. — С. 9-12.

УДК 616.379-008.64:615.273.3:577.175.722

О. В. Коноваленко

КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ НОВІТНІХ ІНСУЛІНІВ

У наведеному огляді літератури охарактеризовано нові препарати аналогів інсуліну короткої (інсуліни ліспро, аспарт і глюлізин) та тривалої дії (детемір, гларгін). Інсуліни короткої дії забезпечують швидкий і короточасний пік інсуліну в крові, що добре задовольняє потребу в прандіальному інсуліні у хворих на цукровий діабет (ЦД). Водночас інсуліни тривалої дії забезпечують тривалу і стабільну концентрацію інсуліну в крові, тому добре заміщають базальний інсулін. Наведено дані щодо високої ефективності та низької частоти побічних ефектів аналогів інсуліну порівняно з попередніми препаратами інсуліну у хворих на ЦД. Також в огляді наведено дані про переваги постійної підшкірної ін'єкції інсуліну (ППІ) у хворих на ЦД відносно множинної ін'єкції інсуліну протягом доби. Це пов'язано з тим, що ППІ забезпечує надходження як прандіального, так і базального інсуліну максимально наближено до флуктуації рівня інсуліну в крові здорової людини.

Ключові слова: постійна підшкірна ін'єкція інсуліну, аналоги інсуліну.

UDC 616.379-008.64:615.273.3:577.175.722

O. V. Konovalenko

CLINICAL PHARMACOLOGY OF NOVEL INSULINS

It is given a review of novel insulin analogues of short action (insulin lispro, aspart, and glulisin) and long action (detemir, glargin). Short-acting insulins provide rapid and short-time peak of insulin concentration in blood that substitute prandial insulin in diabetic patients. In the same time, long-acting insulins provide long and stable insulin concentration in blood, that is why satisfactory replace basal insulin. In the article one can find data about high effectiveness and low rate of side effects of the insulin analogues in diabetic patients comparatively to previous insulin preparations. The review gives evidences of superiority of continuous subcutaneous insulin injection (CSII) in diabetic patients over multiple day insulin injections. It is due to the fact, that CSII provides release of prandial and basal insulin close to fluctuation of normal insulin.

Key words: continuous subcutaneous insulin injection, insulin analogues.

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 ознана стаття;

з) формулювання цілей статті (постановка завдання);

и) виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;

к) висновки з даного дослідження і перспективи подальших розвідок у даному напрямку;

л) література;

м) два резюме — мовою статті й англійською обсягом до 800 друкованих літер кожне за такою схемою: індекс УДК, ініціали та прізвище автора (авторів), назва статті, текст резюме, ключові слова (не більше п'яти).

5. Обсяг оригінальних та інших видів статей не повинен перевищувати 8 машинописних сторінок, оглядів — 10, коротких повідомлень — 2.

Зауважимо: загальний обсяг містить усі елементи публікації, тобто заголовні дані, власне статтю чи повідомлення, перелік літератури, резюме, ключові слова, таблиці (не більше трьох), графічний матеріал (не більше двох рисунків або фото) тощо, крім відомостей про авторів. Але вільна площа окремих аркушів, на яких вміщено невеликі таблиці, рисунки та ін., із загального підрахунку вилучається.

6. Текст друкують на стандартному машинописному аркуші (ширина полів: лівого, верхнього та нижнього по 2 см, правого — 1 см), сторінка тексту повинна містити не більше 32 рядків по 64 знаки в рядку.

У статтях повинна використовуватися міжнародна система одиниць СІ.

Хімічні та математичні формули вдрукують або вписують. Структурні формули оформляють як рисунки. У формулах розмічають: малі та великі літери (великі позначають двома рисками знизу, малі — двома рисками зверху простим олівцем); латинські літери підкреслюють синім олівцем; грецькі літери обводять червоним олівцем, підрядкові та надрядкові цифри і літери позначають дугою простим олівцем.

До розгляду приймаються лише статті, виконані з використанням комп'ютерних технологій. При цьому до матеріалів на папері обов'язково додають матеріали комп'ютерного набору та графіки на дискеті — теж у двох примірниках. Текст слід друкувати шрифтом Times New

Roman (Times New Roman Cyr) 14 пунктів через півтора інтервалу й зберігати у файлах форматів Word 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**