

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

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ



**№ 2 (16)**  
**2010**

# ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ

## *Засновники*

Національна академія наук України  
Національна академія медичних наук України  
Одеський національний 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 (16) 2010

Засновано 2001 року



# ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

Науковий журнал

**Адреса редакції:**

65082, Україна, Одеса,  
Валіховський пров., 2

**Телефони:**

(048) 728-54-58  
(048) 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 26.11.2010.  
Формат 60x84/8. Папір письмовий.  
Обл.-вид. арк. 13,0.  
Тираж 150 пр. Зам. 1461.

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

## ЗМІСТ

### Фундаментальні проблеми медицини та біології

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ МОРФОГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДЕЙСТВИЯ ГАРМОНИЧЕСКОГО СКАЛЬПЕЛЯ И LIGASURE НА ТКАНЬ ПЕЧЕНИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ Н. Р. Баязитов .....	4
РОЛЬ ОКСИДУ АЗОТУ В МЕХАНИЗМАХ ЗДІЙСНЕННЯ ГАЛЬМІВНОГО ВПЛИВУ БАКТЕРІАЛЬНОГО ЛІПОПОЛІСАХАРИДУ НА ВОГНИЩА ЕПІЛЕПТОГЕННОГО ЗБУДЖЕННЯ В. В. Десятський .....	10
ВПЛИВ ПРОСТИХ ПОЛІЕФІРІВ НА ГЕМАТОЛОГІЧНІ ТА ІМУНОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ ПЛАЗМИ КРОВІ ТЕПЛОКРОВНИХ ТВАРИН О. А. Наконечна .....	14
ЗМІНИ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПРООКСИДАНТНОЇ Й АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМ У ТИМУСІ МОРСЬКИХ СВИНОК ЗА УМОВ ФОРМУВАННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АЛЕРГІЧНОГО АЛЬВЕОЛІТУ ТА КОРЕКЦІЯ ЇХ ПІОТРИАЗОЛІНОМ М. С. Регеда, В. Й. Кресюн, С. Б. Добрянський .....	17
ІММОБІЛІЗАЦІЯ ТИРОЗИНАЗИ В МОДИФІКОВАНИЙ ПОЛІ-N-ВІНІЛПІРОЛІДОН І. І. Романовська, Ю. А. Шестеренко, О. В. Севастьянов .....	19
ОЦІНКА ВПЛИВУ СУМАРНОГО ЕКСТРАКТУ ПЛОДІВ РОЗТОРОПШІ ПЛЯМИСТОЇ НА АКТИВНІСТЬ ГЛЮКОЗНОЇ ТРАНСПОРТНОЇ СИСТЕМИ У ХРОНІЧНОМУ ЕКСПЕРИМЕНТІ <i>IN VIVO</i> НА ФУНКЦІОНУЮЧІЙ ДІЛЯНЦІ ТОНКОЇ КИШКИ ЩУРІВ О. В. Сторчило .....	22



Одеса  
Одеський медуніверситет  
2010

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

ВПЛИВ ПОЄДНАНОГО ЗАСТОСУВАННЯ L-АРГІНІНУ ТА ПЕНТОКСИФІЛІНУ НА ПРОЯВИ МОДЕЛЬОВАНОГО СУБАРАХНОЇДАЛЬНОГО КРОВОВИЛИВУ У ЩУРІВ О. О. Тарабрін, О. В. Петелкакі, С. С. Щербаків, Д. Г. Гавріченко .....	25
ХІМАЗА, ТОНІН І КАЛЬПАЇНИ ЗА УМОВ ПРИРОДНОЇ ГІБЕРНАЦІЇ У ХОМ'ЯКІВ Л. М. Самохіна, В. В. Ломако, О. В. Шило .....	29
УЧАСТИЕ МЕЛАТОНИНА В ЦИРКАДНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ОФТАЛЬМОТОНУСА И. Н. Михейцева .....	32
СПОСІБ РЕЄСТРАЦІЇ ФОНОКАРДІОГРАМИ ЗА ДОПОМОГОЮ ТЕЛЕМЕТРИЧНОЇ СИСТЕМИ У ЩУРІВ ЗА УМОВ ВІЛЬНОЇ ПОВЕДІНКИ Т. В. Бузика, О. В. Власенко, І. Л. Рокунець, В. В. Чечель .....	36
ВПЛИВ КІРКОВОГО ЕЛЕКТРОПОДРАЗНЕННЯ ТА ІЗОПІКАМІЛОНУ, КАРБАМАЗЕПІНУ НА ІНТЕРІКАЛЬНУ СПАЙКОВУ АКТИВНІСТЬ ЛОБНОЇ КОРИ І ГІПОКАМПА ПРИ МОДЕЛЮВАННІ ФОКАЛЬНОЇ ЕПІЛЕПСІЇ У ЩУРІВ О. В. Денисенко, О. А. Шандра, Т. В. Бузика, Л. М. Карпов .....	40

## **Оригінальні дослідження**

---

ВПЛИВ СТАНДАРТНОГО МЕДИКАМЕНТОЗНОГО КОМПЛЕКСУ ДЛЯ ХВОРИХ ІЗ СТАБІЛЬНОЮ СТЕНОКАРДІЄЮ НАПРУЖЕННЯ НА ЛІПІДНИЙ СПЕКТР КРОВІ К. О. Золотарьова, О. В. Соломко .....	46
ПОКАЗАТЕЛИ УРОФЛОУМЕТРИИ В РАЗЛИЧНЫХ УСЛОВИЯХ ПСИХОРЕАКТИВНОГО СОСТОЯНИЯ ДЕТЕЙ А. В. Зубаренко, Т. В. Стоева, Т. Л. Годлевская .....	49
СУЧАСНІ ШЛЯХИ ПОКРАЩАННЯ ГЛІКЕМІЧНОГО КОНТРОЛЮ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ О. В. Коноваленко .....	53
ДИСОЦІЙОВАНИЙ РОЗВИТОК ПЛОДІВ ПРИ МОНОХОРИАЛЬНІЙ І БІХОРИАЛЬНІЙ ПЛАЦЕНТАЦІЇ ВІД СПОНТАННОЇ ТА ІНДУКОВАНОЇ БАГАТОПЛІДНОЇ ВАГІТНОСТІ Д. М. Смишляєва .....	56
КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНИЧЕСКОГО БРОНХИТА И ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ГЕНЕЗА У РАБОТНИКОВ ПЫЛЕВЫХ ПРОФЕССИЙ МАШИНОСТРОЕНИЯ И. Ф. Костюк, А. А. Калмыков, В. Л. Прохоренко, В. П. Брыкалин .....	59
ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ МОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН У ДЖЕРЕЛАХ АПОПЛЕКСІЇ ЯЄЧНИКІВ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ В. О. Ситнікова, Т. О. Ліщиновська .....	62

## **Огляди**

ДО ПИТАННЯ ПРО МЕХАНІЗМИ АДАПТАЦІЇ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ  
ДО ЦИКЛІЧНИХ НАВАНТАЖЕНЬ

З. І. Коритко ..... 70

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ ДЛЯ ЖУРНАЛУ  
«ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ ТА МЕДИЦИНИ»

..... 75

### **УВАГА!**

Починаючи з нинішнього року, публікація матеріалів у журналах «Одеський медичний журнал» і «Досягнення біології та медицини», які видаються Одеським національним медичним університетом, — платна. Оплата здійснюється після рецензування статей та схвалення їх до друку, про що авторів повідомляють додатково.

Нижче подаємо реквізити для перерахування коштів за публікацію.

Одержувач платежу: Одеський національний медичний університет.

Банк: ГУДКУ в Одеській області, МФО 828011, р/р 31258273210481, ідент. код 02010801.

У призначенні платежу обов'язково вказати: код 25010200, за друк статті в журналі (назва журналу).

Копію квитанції про сплату просимо надсилати поштою на адресу: Одеський національний медичний університет, редакція журналу (назва журналу), Валіховський пров., 2, м. Одеса, 65082 — або факсом (048) 723-22-15 для В. Г. Ліхачової; тел. (048) 728-54-58 (р.), (097) 977-23-31 (м.); e-mail: vera@odmu.edu.ua.

*Рекомендовано до друку Вченою радою Одеського національного медичного університету  
Протокол № 2 від 21.10.2010 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 616.36-006.04-089.8

Н. Р. Баязитов, канд. мед. наук, доц.

## СРАВНИТЕЛЬНЫЕ МОРФОГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДЕЙСТВИЯ ГАРМОНИЧЕСКОГО СКАЛЬПЕЛЯ И LIGASURE НА ТКАНЬ ПЕЧЕНИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

*Одесский национальный медицинский университет*

При проведении лапароскопических вмешательств весьма важным является предотвращение кровотечения, поскольку данный фактор существенно ухудшает оценку операционного поля, снижает разрешающую способность оптической системы. Поэтому в лапароскопической хирургии вместо классического высокочастотного электрокоагулятора (электроножа) все шире используются приборы для рассечения тканей и заваривания (биологической пломбировки) сосудов, механизм действия которых основан на применении более совершенных высокочастотных электрогенераторов (LigaSure) либо на использовании приборов с принципиально новым механизмом действия, — ультразвуковой скальпель [6; 13; 24].

Ультразвуковой скальпель сегодня используется при выполнении многочисленных операций, включая холецистэктомию [3; 11; 34], аппендэктомию [2; 11], фундопликацию пищевода по поводу рефлюкс-эзофагита [36], операции на толстой кишке [10; 16; 28], резекцию желудка [18; 19; 32], резекцию печени [17], спленэктомию [29], фенестрацию непаразитарных кист селезенки и печени [20; 21; 27].

В последнее время появились сообщения об использовании ультразвукового скальпеля для целей трансанальной эндоскопической микрохирургии [12; 13; 33; 35], эндоскопической пластики грыж брюшной стенки [9; 11; 30], а также удаления геморроидальных узлов [1].

Ультразвуковой скальпель, кроме общей хирургии, начали широко использовать в гинекологии [26], в торакальной хирургии, при операциях на тканях головы и шеи [25]. Таким образом, исследования последнего времени показывают

возможность применения ультразвукового скальпеля при операциях на разнообразных тканях с хорошим коагулирующим и режущим эффектом. При этом режущий и коагулирующий эффект и его качество зависят прежде всего от экспозиции и плотности генерируемой энергии [8; 22].

Одним из существенных преимуществ ультразвукового скальпеля является минимальное латеральное повреждение тканей, граничащих с местом приложения излучателя (рабочей поверхности скальпеля) и направлением распространения механических волн скальпеля [7; 11; 22].

Вместе с тем, сравнительное исследование эффективности применения ультразвукового скальпеля и LigaSure, показывает, что при резекции ткани легких у кроликов с применением LigaSure отмечается меньшая травма тканей в сравнении с резекцией, выполняемой с помощью ультразвукового скальпеля [23]. Применение LigaSure позволяет уменьшить послеоперационный болевой синдром у пациентов при гемороидэктомии, особенно при выраженных проявлениях заболевания, что рассматривается в качестве преимущества в сравнении с выполнением подобных вмешательств с помощью ультразвукового скальпеля [4; 5].

Однако остаются неясными те условия, которые являются оптимальными для проведения рассечения тканей с помощью ультразвукового скальпеля и LigaSure. Поэтому целью настоящего исследования явилось изучение сравнительных характеристик влияния на ткань печени ультразвукового скальпеля и LigaSure, применяемых в режимах рассечения и коагуляции в эксперименте на крысах.



## Материалы и методы исследования

В условиях острого эксперимента на крысах-самцах линии Вистар (270–300 г) животным под кетаминным наркозом (100,0 мг /кг, внутривенно) вскрывали брюшную полость и экспонировали правую долю печени, на которую воздействовали.

В работе использовали ультразвуковой скальпель Ultracision harmonic scalpel (Ethicon endosurgery, generator 300). Воздействовали излучателем, который применяется при лапароскопических вмешательствах в режимах «рассечение» и «коагуляция» тканей. Рабочую часть скальпеля, имеющего вид зажима, накладывали на правую долю печени перпендикулярно к нижнему краю, захватывая диафрагмальную и нижнюю ее поверхности, и воздействовали строго на протяжении 5 с в «режущем» и «коагулирующем» режимах. LigaSure (KLS Martin ME401), имеющего схожую рабочую часть, точно так же накладывали на нижний край печени и воздействовали на протяжении 5 с в «режущем» и «коагулирующем» режимах. После воздействия животным в асептических условиях ушивали ткани передней брюшной стенки, вводили внутримышечно стрептомицин (50 000 ЕД/кг) и в течение восьми часов не допускали к еде и питью [15].

В различные сроки с момента осуществления воздействий (1-е, 3-е, 7-е, 14 и 21-е сутки) проводили эвтаназию с помощью введения фенобарбитала (100,0 мг /кг, внутривенно), затем у крыс забирали ткань печени для гистологических исследований.

Кусочки ткани печени животных фиксировали в 10%-м нейтральном формалине и осуществляли их дегидратацию путем проведения через спирты восходящей крепости, просветляли с помощью ксилола и заливали в парафин. Парафиновые блоки служили для изготовления гистологических срезов толщиной 5 мкм, после их окрашивали гематоксилин-эозином. Аргирофильные волокна выявлялись окраской по Футу. PAS-положительные вещества определялись по А. Л. Шабадашу с соответствующим ферментативным контролем.

Методика промера глубины латерального термического повреждения тканей осуществлялась по Z. Perko et al. [15]. Согласно данной методике, с помощью микроскопа Olympus BX41 и компьютерной морфометрии измеряли толщину слоя клеток печени между краем активного действия излучателя и морфологически сохраненным слоем гепатоцитов на препаратах, окрашенных гематоксилин-эозином.

Для анализа результатов морфометрии применяли t-критерий Стьюдента и программу “Biostatistics” (США).

## Результаты исследования и их обсуждение

Глубина краевой деструкции в условиях применения ультразвукового скальпеля была меньшей, чем при воздействии LigaSure, применяемых в соответствующих режимах (таблица). Режим коагуляции при воздействии ультразвукового скальпеля увеличивал зону краевого латерального повреждения в 1,82 раза в сравнении с режимом рассечения тканей, в то время как коагуляционный режим LigaSure расширял зону латерального повреждения в 2,09 раза ( $P < 0,05$ ) в сравнении с режимом рассечения тканей. При этом абсолютная глубина зоны латерального повреждения при применении LigaSure была достоверно большей, чем при коагуляции, выполняемой с помощью ультразвукового скальпеля, на 64,3 % ( $P < 0,05$ ).

**Воздействие LigaSure.** Через сутки с момента воздействия в режиме рассечения тканей в очаге воздействия обнаружена дисконфлексация клеток печени, выраженная белковая дистрофия гепатоцитов, кариопикноз отдельных гепатоцитов (рис. 1). Умеренно выраженное полнокровие центральных вен и межбалочных

Таблица

Глубина краевого повреждения ткани печени при различных режимах воздействия гармоническим скальпелем и LigaSure,  $M \pm m$

Глубина латерального повреждения тканей, мм	Режим	
	Рассечение тканей (3)	Коагуляция тканей (5)
Гармонический скальпель	0,1514±0,0174	0,2758±0,0318*
LigaSure	0,2172±0,0212	0,4532±0,0823*

Примечание. \* —  $P < 0,05$  в сравнении с показателем в группе с рассечением тканей.

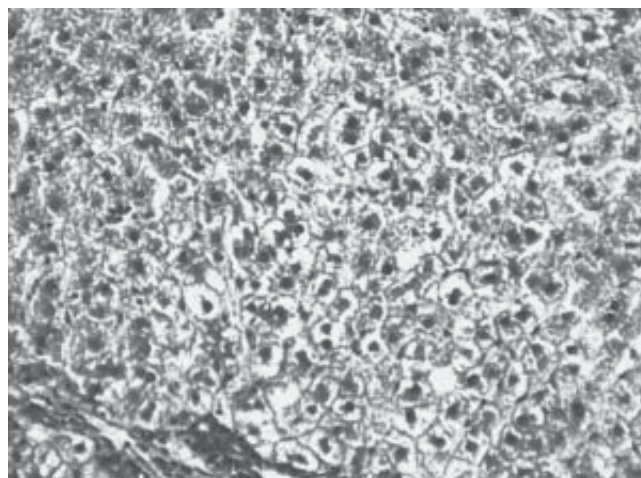


Рис. 1. Очаговые дистрофические изменения паренхимы печени через 24 ч с момента применения LigaSure в режиме рассечения тканей. Окр. гематоксилин-эозином. Ок. 10, об. 20

капилляров. Очаговое снижение глыбчатых PAS-положительных веществ в цитоплазме гепатоцитов.

В эти же сроки применения LigaSure в режиме коагуляции в зоне воздействия наблюдаются дисконфлексация ткани печени, т. е. нарушена балочная структура ткани. Гепатоциты располагаются хаотически, во всех гепатоцитах цитоплазма непрозрачная (паренхиматозная дистрофия гепатоцитов), с выраженным перинуклеарным отеком. В отдельных гепатоцитах ядро уплотнено, теряет свою структуру (кариопикноз); в единичных гепатоцитах выявляются признаки вакуольной (балонной) дистрофии — значительно выражено полнокровие межбалочных капилляров, стаз в центральных венах. Глыбчатые PAS-положительные вещества в цитоплазме гепатоцитов полностью отсутствовали. Интенсивность окрашивания диффузно располагающихся PAS-положительных веществ очень незначительная. По периферии ткани печени: дольчатая структура печени сохранена, очаговая белковая дистрофия гепатоцитов, умеренно выраженное полнокровие центральных вен и межбалочных капилляров.

На третьи сутки с момента воздействия LigaSure (рассечение тканей) в очаге воздействия структура печени незначительно нарушена — участки дисконфлексации печени, в отдельных гепатоцитах кариолиз, кариопикноз (т. е. некроз отдельных гепатоцитов), выраженная белковая дистрофия гепатоцитов, цитоплазма гепатоцитов в очаге воздействия непрозрачная, мутная. Отмечается значительное снижение количества глыбчатых PAS-веществ в цитоплазме гепатоцитов. В отдельных гепатоцитах — вакуольная дистрофия.

На третьи сутки с момента воздействия LigaSure в режиме коагуляции структура печени значительно изменена — отмечаются скопления плазмы крови. В гепатоцитах, прилегающих к участку коагуляции, — выраженная белковая дистрофия. Цитоплазма гепатоцитов непрозрачна. У значительного числа гепатоцитов — выраженная балонная дистрофия, выраженный перинуклеарный отек. В отдельных гепатоцитах — кариопикноз, ядра их окрашиваются в интенсивный темно-синий цвет, увеличены; прилегающие к ним капилляры расширены, наполнены эритроцитами.

PAS-реакция в гепатоцитах, непосредственно прилегающих к участку коагуляции, показывает полное исчезновение глыбчатых PAS-положительных веществ, резкое снижение интенсивности окрашивания диффузно располагающихся PAS-положительных веществ. В более отдаленных участках в цитоплазме гепатоцитов — единичные глыбки PAS-веществ, а также значительное снижение интенсивности окрашивания диффузно располагающихся

PAS-положительных веществ. В отдаленных зонах паренхимы отмечается очаговое отсутствие глыбчатых PAS-веществ, значительное снижение интенсивности окраски диффузно располагающихся PAS-положительных веществ.

Через неделю с момента воздействия LigaSure в режиме рассечения тканей в зоне воздействия наблюдаются вакуольная дистрофия гепатоцитов, значительно выраженная паренхиматозная дистрофия, в отдельных гепатоцитах — кариолиз. Полнокровие межбалочных капилляров и центральных вен, значительное снижение количества глыбчатых PAS-положительных веществ и снижение интенсивности окраски диффузно располагающихся PAS-положительных соединений.

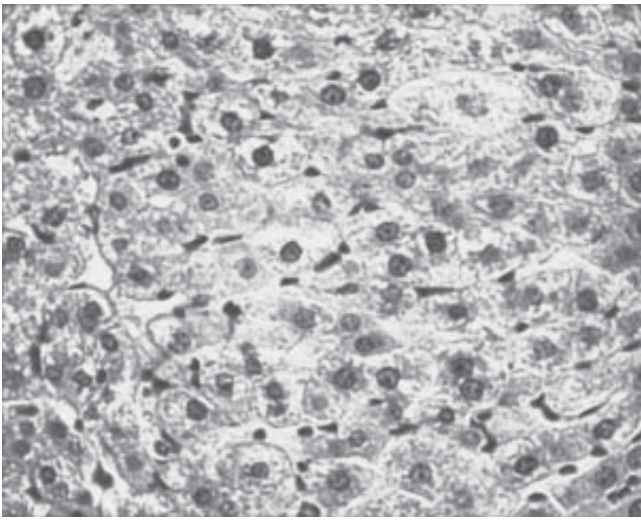
Через неделю в ткани печени, подвергнутой воздействию LigaSure в режиме коагуляции, отмечается паренхиматозная дистрофия гепатоцитов. В единичных гепатоцитах — карионекроз, в отдельных гепатоцитах — перичеллюлярный отек, полнокровие капилляров. В местах, непосредственно прилегающих к участкам некроза, наблюдается полное исчезновение глыбчатых PAS-веществ, значительное снижение интенсивности окрашивания диффузно располагающихся PAS-веществ. На остальном протяжении обнаруживаются глыбчатые PAS-положительные вещества.

Через две недели с момента применения LigaSure в режиме рассечения тканей в очаге воздействия отмечается белковая дистрофия гепатоцитов, в отдельных гепатоцитах — кариопикноз, плазмолиз. Структура печени сохранена. Умеренно выраженное полнокровие центральных вен и межбалочных капилляров. Снижение количества глыбчатых PAS-положительных веществ, значительное снижение интенсивности окраски диффузно располагающихся PAS-положительных веществ.

Через две недели в ткани печени, после применения LigaSure в режиме коагуляции, наблюдается очаговая балонная и паренхиматозная дистрофия гепатоцитов, сохраняется дисконфлексация структуры печени, полнокровие межбалочных капилляров. В зоне коагуляции — полное исчезновение глыбок PAS-вещества, значительное снижение интенсивности окраски диффузно расположенных PAS-веществ; на периферии — уменьшение количества глыбчатых PAS-веществ.

Через три недели с момента применения LigaSure в режиме рассечения наблюдается нормализация структуры печени. Вместе с тем, отмечается очаговая белковая дистрофия гепатоцитов (рис. 2). Наблюдается полнокровие центральных вен и межбалочных капилляров, умеренно выраженное снижение количества глыбчатых PAS-положительных веществ.





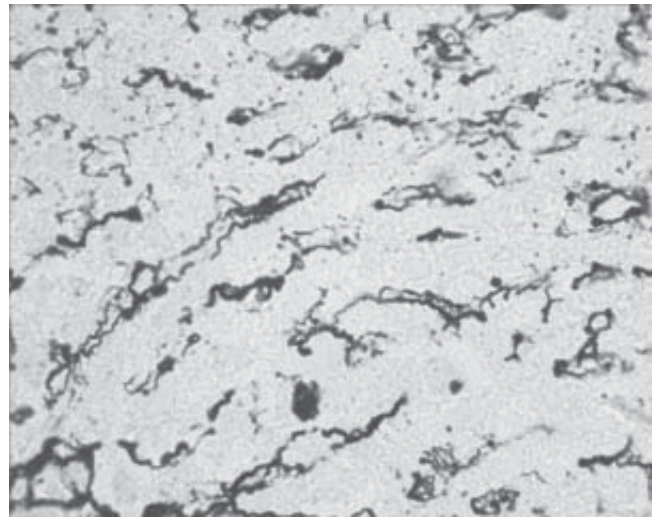
*Рис. 2.* Очаговая белковая дистрофия гепатоцитов на 21-е сутки с момента воздействия LigaSure в режиме рассечения тканей. Окр. гематоксилин-эозином. Ок. 10, об. 20

В эти же сроки в ткани печени, подвергшейся действию LigaSure в режиме коагуляции ткани, отмечается восстановление ее структуры, хотя очаговое полнокровие межбалочных капилляров сохраняется. В гепатоцитах наблюдается значительное накопление глыбчатых PAS-веществ, свидетельствующих о восстановлении содержания гликогена. В этот период времени в печени крыс после применения LigaSure в режиме коагуляции выявляются диффузно и неупорядоченно расположенные аргирофильные волокна, имеющие признаки фрагментации (рис. 3).

**Воздействие ультразвукового скальпеля.** Через 24 ч с момента применения ультразвукового скальпеля в режиме рассечения тканей, в паренхиме печени определяется незначительное нарушение ее структуры. Отмечается умеренно выраженное полнокровие центральных вен и межбалочных капилляров. В отдельных гепатоцитах — вакуольная дистрофия и кариолиз (рис. 4). На остальном протяжении — очаговое снижение глыбчатых PAS-веществ.

Сходные проявления наблюдаются и в условиях применения ультразвукового скальпеля в режиме коагуляции, однако кариолиз, вакуольная дистрофия и снижение содержания PAS-положительных веществ отмечаются на относительно большем протяжении паренхимы печени.

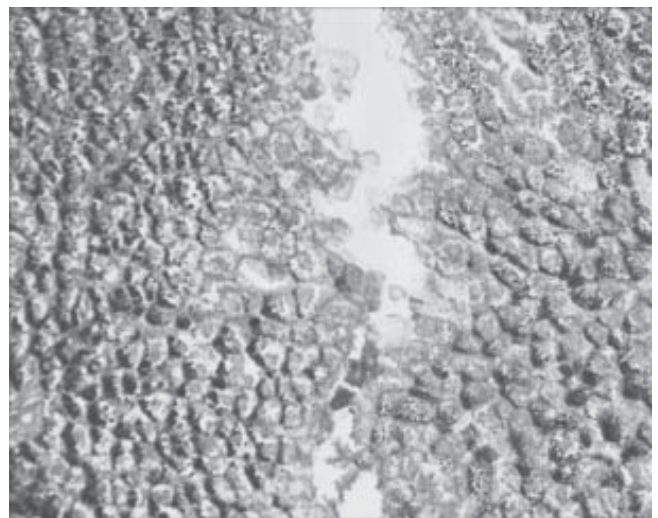
Через трое суток с момента применения ультразвукового скальпеля в режиме рассечения в зоне воздействия обнаруживается паренхиматозная дистрофия ткани. В отдельных гепатоцитах — плазмолиз, некроз, кариопикноз, незначительное снижение количества глыбчатых PAS-положительных веществ, снижение интенсивности окрашивания диффузно располагающихся PAS-положительных субстанций. Умеренное полнокровие сосудов. Подобные по свое-



*Рис. 3.* Гипераргия и фрагментация аргирофильных волокон в строме печени на 21-е сутки с момента воздействия LigaSure в режиме коагуляции. Окр. серебрение по Футу. Ок. 10, об. 20

му характеру и выраженности изменения отмечаются и у животных с применением ультразвукового скальпеля в режиме коагуляции тканей.

Через неделю с момента применения ультразвукового скальпеля (режим рассечения) в зоне воздействия наблюдается белковая дистрофия ткани, а в отдельных гепатоцитах — балонная дистрофия. Содержание PAS-положительных глыбчатых веществ снижено. В условиях применения ультразвукового скальпеля в режиме коагуляции — значительное снижение количества глыбчатых PAS-положительных веществ. Кроме того, наблюдается значительное снижение интенсивности окрашивания диффузно расположенных PAS-веществ.



*Рис. 4.* Очаговое снижение глыбчатых PAS-положительных веществ в гепатоцитах через 24 часа с момента воздействия гармонического скальпеля в режиме рассечения тканей. PAS-реакция. Ок. 10, об. 20

Через две недели с момента применения ультразвукового скальпеля в режиме рассечения в очаге воздействия отмечается паренхиматозная дистрофия гепатоцитов. В единичных гепатоцитах — балонная дистрофия, сохраняется снижение количества глыбчатых PAS-положительных веществ. Снижена интенсивность окраски диффузно располагающихся PAS-положительных веществ. В паренхиме печени животных, подвергнутых воздействию ультразвукового скальпеля в режиме коагуляции, — значительное снижение количества глыбчатых, а также диффузно локализованных PAS-положительных веществ.

Через три недели с момента применения ультразвукового скальпеля как в режиме рассечения, так и в режиме коагуляции тканей морфологически отмечается восстановление структуры паренхимы. В этот период наблюдается восстановление содержания глыбчатых и диффузно расположенных PAS-веществ в гепатоцитах в сравнении с ранним периодом действия ультразвукового скальпеля (рис. 5).

Таким образом, проведенные исследования показали, что применение ультразвукового скальпеля в режимах рассечения и коагуляции тканей в ранних сроках с момента воздействия (первая неделя) вызывает в гепатоцитах дистрофические процессы (белковая дистрофия гепатоцитов, в единичных гепатоцитах — балонная дистрофия гепатоцитов, кариолиз). Причем эти процессы носят очаговый характер. Происходит снижение количества глыбчатых PAS-веществ, а также снижение интенсивности окрашивания диффузно расположенных PAS-положительных веществ, незначительные сосудистые расстройства. В течение трех недель с момента осуществления воздействия происходит восстановление структуры печеночной паренхимы. В то же время, применение LigaSure как в режиме рассечения, так и в режиме коагуляции ткани вызывало в различные сроки с момента воздействия дистрофические нарушения значительной степени выраженности, вплоть до полного исчезновения PAS-положительного глыбчатого вещества, которые не компенсировались в сроки до 21 сут. с момента воздействия. Воздействие LigaSure сопровождалось избыточным образованием коллагеновых дефрагментированных структур, что может свидетельствовать о формировании цирротических изменений со стороны паренхимы печени. Сосудистые расстройства в виде полнокровия межбалочных капилляров сохраняются во всех сроках наблюдения.

Исследование выраженности латеральной травмы тканей также показало большую ее выраженность в условиях применения LigaSure в сравнении с ультразвуковым скальпелем. Следует отметить, что, согласно данным [6], температура в зоне действия ультразвукового скальпеля колеблется в зависимости от режима применения от 50 до 100 °С. При использо-

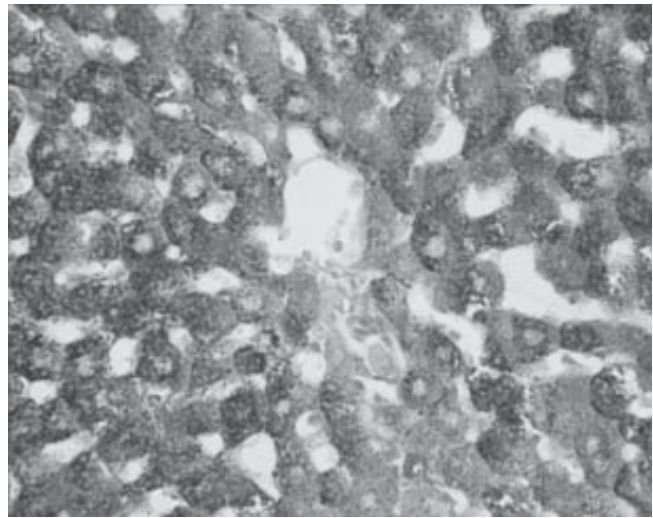


Рис. 5. Накопление глыбчатых PAS-положительных веществ в гепатоцитах через 3 нед. с момента воздействия гармонического скальпеля в режиме коагуляции тканей. PAS-реакция. Ок. 10, об. 20

вании высокочастотных электрогенераторов, к которым относится и LigaSure, температура в зоне приложения колеблется от 96 до 150 °С и более. Щадящее действие ультразвукового скальпеля с меньшей зоной латерального повреждения объясняется нами меньшей термическим воздействием на окружающие ткани за пределами приложения излучателя.

В исследовании, выполненном *in vivo* на свиньях, гистологически показана травма тканей, располагающаяся проксимально от места воздействия ультразвукового скальпеля на желчные протоки, аорту, а также нижнюю полую вену [14]. В некоторых из исследованных структур протяженность травмы тканей была весьма значительной и составляла до 80 % толщины стенки желчного протока, 30 % трансмурального некроза отмечалось в стенке мочеочника, аорты и нижней полой вены. Причем весьма важным был тот момент, что в период самого воздействия подобное повреждение тканей макроскопически не выявлялось, но при этом определялось при гистологических исследованиях тканей, полученных после эвтаназии экспериментальных животных.

Таким образом, для эффективного применения ультразвукового скальпеля требуется точный контроль выходной мощности и продолжительности воздействия. По-видимому, оптимальной является продолжительность 5 с [13], которая, как показано в нашем исследовании, оказывает более щадящее действие на паренхиму печени в сравнении с действием LigaSure.

### Выводы

1. Применение LigaSure в режиме «коагуляции» и в режиме «рассечения» в разные сроки от момента воздействия вызывает в очаге приложения значительно выраженные дистрофи-



ческие изменения в гепатоцитах, причем к 21-м суткам нормализация не наступала.

2. Применение ультразвукового скальпеля в режиме «коагуляции» и в режиме «рассечения» в ранних сроках от момента воздействия вызывает развитие аналогичных дистрофических изменений в гепатоцитах, однако степень их распространенности значительно меньше, чем при применении LigaSure, и к 21-му дню происходит нормализация структуры печени.

3. Зона латерального повреждения при использовании ультразвукового скальпеля как в режиме коагуляции, так и в режиме рассечения меньше.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *A comparison of open versus closed techniques using the harmonic scalpel in outpatient hemorrhoid surgery* / V. Y. Sohn, M. J. Martin, P. S. Mullenix [et al.] // *Mil. Med.* — 2008. — Vol. 173. — P. 689–692.

2. *Acute appendicitis and ileal perforation with a toothpick treated by laparoscopy* / Z. Perko, K. Bilan, Z. Pogorelič [et al.] // *Coll. Anthropol.* — 2008. — Vol. 32. — P. 307–309.

3. *Amaral J. F. Laparoscopic cholecystectomy in 200 consecutive patients using an ultrasonically activated scalpel* / J. F. Amaral // *Surg. Laparosc. Endosc.* — 1995. — Vol. 5. — P. 255–262.

4. *A double-blind, randomized trial comparing ligasure and harmonic scalpel hemorrhoidectomy* / S. Y. Kwok, C. C. Chung, K. K. Tsui, M. K. W. Li // *Diseases of the colon & rectum.* — 2005. — Vol. 48, N 2. — P. 344–348.

5. *Comparison of monopolar electrocoagulation, bipolar electrocoagulation* / T. Diamantis, M. Kontos, A. Arvelakis [et al.] // *Ultracision, and Ligasure. Surg. Today.* — 2006. — Vol. 36. — P. 908–913.

6. *Comparison of safety and efficacy of ultrasonic and bipolar thermal energy: an experimental study* / T. Diamantis, S. Gialikaris, M. Kontos [et al.] // *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech.* — 2008. — Vol. 18. — P. 384–390.

7. *Determination of temperature elevation in tissue during the application of the harmonic scalpel* // C. Koch, T. Friedrich, F. Metternich [et al.] // *Ultrasound Med. Biol.* — 2003. — Vol. 29, N 2. — P. 301–309.

8. *Emam T. A. How safe is highpower UltraCision dissection* / T. A. Emam, A. Cuschieri // *Ann Surg.* — 2003. — Vol. 237. — P. 186–191.

9. *Eriksen J. R. Choice of mesh for laparoscopic ventral hernia repair* / J. R. Eriksen, I. Gugenur, J. Rosenberg // *Hernia.* — 2007. — Vol. 11. — P. 481–492.

10. *Harmonic scalpel in laparoscopic colorectal surgery* / S. Msika, G. Deroide, R. Kianmanesh [et al.] // *Curr. Surg.* — 2001. — Vol. 58. — P. 319–322.

11. *Harmonic scalpel in laparoscopic surgery* / Z. Perko, Ž. Mimica, N. Družijanić [et al.] // *Lijec. Vjesn.* — 2004. — Vol. 126. — P. 246–250.

12. *Harmonic scalpel in transanal microsurgery* / N. Družijanić, Z. Perko, D. Kraljević [et al.] // *Hepatogastroenterology.* — 2008. — Vol. 55. — P. 356–358.

13. *How to prevent lateral thermal damage to tissue using the harmonic scalpel: experimental study on pig small intestine and abdominal wall* / Z. Pogorelič, Z. Perko, N. Družijanić, S. T. Mrklić // *Eur. Surg. Res.* — 2009. — Vol. 43. — P. 235–240.

14. *Kadesky K. M. Proximity injury by the ultrasonically activated scalpel during dissection* / K. M. Kadesky, B. Schopf, G. K. Blair // *J. Paediatr. Surg.* — 1997. — Vol. 32. — P. 878–879.

15. *Laparoscopic abdominal cysts fenestration using harmonic scalpel* / Z. Perko, N. Družijanić, D. Kraljević [et al.] // *Coll. Antropol.* — 2006. — Vol. 30. — P. 251–253.

16. *Laparoscopic colon surgery: our results* / Z. Perko, N. Družijanić, K. Bilan [et al.] // *Coll. Anthropol.* — 2008. — Vol. 32. — P. 187–191.

17. *Laparoscopic liver resections: a feasibility study in 30 patients* / D. Cherqui, E. Husson, R. Hammoud [et al.] // *Am. Surg.* — 2000. — Vol. 66. — P. 1037–1040.

18. *Laparoscopic surgery for gastric cancer: preliminary experience* / F. Carboni, P. Lepiane, R. Santoro [et al.] // *Gastric Cancer.* — 2005. — Vol. 8. — P. 75–77.

19. *Laparoscopic subtotal gastrectomy for gastric carcinoma treatment* / Z. Perko, D. Sršen, Z. Pogorelič [et al.] // *Hepatogastroenterology.* — 2008. — Vol. 55. — P. 814–816.

20. *Laparoscopic fenestration and modified marsupialization of posttraumatic splenic cysts using a harmonic scalpel* / M. Jamshidi, E. Chang, G. Smaroff [et al.] // *Surg. Endosc.* — 2001. — Vol. 15. — P. 758.

21. *Laparoscopic fenestration of symptomatic solid spleen cyst with harmonic scalpel instrument* / L. Bokor, Z. Hajdu, S. Kathy [et al.] // *Acta Chir. Hung.* — 1997. — Vol. 36. — P. 39–40.

22. *Lateral thermal damage to rat abdominal wall after harmonic scalpel application* / Z. Perko, Z. Pogorelič, K. Bilan [et al.] // *Surg. Endosc.* — 2006. — Vol. 20. — P. 322–324.

23. *Ligasure vessel sealing system versus harmonic scalpel for sutureless nonanatomical pulmonary resections in a rabbit model which one is safer?* / A. Cakan, B. Yoldas, O. Samancilar [et al.] // *Eur. Surg. Res.* — 2009. — Vol. 43. — P. 24–28.

24. *Mueller W. Medico-technical basis of surgery using invasive ultrasonic energy* / W. Mueller, G. Fritzsche // *Endosc. Surg.* — 1994. — Vol. 2. — P. 205–210.

25. *New trends in head and neck surgery: a prospective evaluation of the harmonic scalpel* / A. Salami, M. Dellepiane, M. Bavazzano [et al.] // *Med. Sci. Monit.* — 2008. — Vol. 14. — P. 11–15.

26. *Olejek A. Panniculectomy in gynecologic cancer surgical procedures by using a harmonic scalpel* / A. Olejek, G. Manka // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* — 2005. — Vol. 84. — P. 690–694.

27. *Palanivelu C. Laparoscopic management of benign nonparasitic hepatic cysts: a prospective nonrandomized study* / C. Palanivelu, K. Jani, V. Malladi // *South Med. J.* — 2006. — Vol. 99. — P. 1063–1067.

28. *Partial cecal necrosis treated by laparoscopic partial cecal resection* / Z. Perko, K. Bilan, K. Vilović [et al.] // *Coll. Antropol.* — 2006. — Vol. 30. — P. 937–939.

29. *Rothenberg S. S. Laparoscopic splenectomy using the harmonic scalpel* / S. S. Rothenberg // *J. Laparoendosc. Surg.* — 1996. — Vol. 6. — P. S61–S63.

30. *Takata M. C. Laparoscopic inguinal hernia repair* / M. C. Takata, Q. Y. Duh // *Surg. Clin. North. Am.* — 2008. — Vol. 88. — P. 157–178.

31. *Temperature safety profile of laparoscopic devices: Harmonic ACE (ACE), Ligasure V (LV), and plasma tri-sector (PT)* / F. J. Kim, M. F. Chammas Jr., E. Gewehr [et al.] // *Surg. Endosc.* — 2008. — Vol. 22, N 6. — P. 1464–1469.

32. *Total and subtotal laparoscopic gastrectomy for adenocarcinoma* / R. Pugliese, D. Maggioni, F. Sansonna [et al.] // *Surg. Endosc.* — 2007. — Vol. 21. — P. 21–27.

33. *UltraCision or high-frequency knife in transanal endoscopic microsurgery (TEM)? Advantages of a new procedure* / C. Langer, P. Markus, T. Liersch [et al.] // *Surg. Endosc.* — 2001. — Vol. 15. — P. 513–517.

34. *Ultrasonic energy vs. monopolar electrosurgery in laparoscopic cholecystectomy: influence on the postoperative*

systemic immune response / C. Sietses, Q. A. J. Eijsbouts, B. M. E. von Blomberg, M. A. Cuesta // Surg. Endosc. — 2001. — Vol. 15. — P. 69–71.

35. *Ultracision* harmonic scalpel and multifunctional tem400 instrument complement in transanal endoscopic microsurgery: a prospective study / I. D. Ayodeji, W. C. Hop,

G. W. Tetteroo [et al.] // Surg. Endosc. — 2004. — Vol. 18. — P. 1730–1737.

36. *Use of the harmonic scalpel (Ultracision) in laparoscopic antireflux surgery* / G. Bischof, J. Zacherl, M. Imhof [et al.] // Zentralbl. Chir. — 1999. — Vol. 124. — P. 163–166.

УДК 616.36-006.04-089.8

Н. Р. Баязитов

**СРАВНИТЕЛЬНЫЕ МОРФОГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДЕЙСТВИЯ ГАРМОНИЧЕСКОГО СКАЛЬПЕЛЯ И LIGASURE НА ТКАНЬ ПЕЧЕНИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

В эксперименте на крысах проведено исследование морфологических особенностей ткани печени в условиях воздействия на протяжении 5 с гармоническим скальпелем и LigaSure в режимах рассечения и коагуляции тканей. Установлено, что применение LigaSure вызывает в очаге воздействия значительно выраженные дистрофические изменения в гепатоцитах, нарушения балочной структуры печени, полнокровие сосудов, очаговые кровоизлияния, которые к 21-м суткам не были компенсированы. Применение гармонического скальпеля в режимах рассечения и коагуляции ткани печени в ранних сроках в очаге воздействия вызывает развитие дистрофических изменений в гепатоцитах, однако степень их распространенности значительно меньше.

**Ключевые слова:** гармонический скальпель, LigaSure, гепатоциты, дистрофия печеночной паренхимы.

UDC 616.36-006.04-089.8

N. R. Bayazitov

**COMPARATIVE MORPHOLOGY OF HARMONIC SCALPEL AND LIGASURE UPON THE LIVER TISSUE IN EXPERIMENT**

Morphological peculiarities of rat's liver under conditions of harmonic scalpel and LigaSure exposure during 5 sec in both coagulate and dissection modes have been conducted. It was established that LigaSure usage induced pronounced dystrophic changes in hepatocytes located in the affected zone along with destructions of tissue texture, vessels dilatation, local hemorrhages, which have not been compensated until the 21st day of observation. The usage of harmonic scalpel in both dissection and coagulate regimes induced dystrophic deteriorations in hepatocytes, which have been observed timely after affection and which have been more restricted when compared with zones of destructions induced by LigaSure. The liver structure successfully restored on the 21st day of observation.

**Key words:** harmonic scalpel, LigaSure, hepatocytes, hepatocyte dystrophy.

УДК 612.821.7+616.853

В. В. Десятский

## РОЛЬ ОКСИДУ АЗОТУ В МЕХАНИЗМАХ ЗДІЙСНЕННЯ ГАЛЬМІВНОГО ВПЛИВУ БАКТЕРІАЛЬНОГО ЛІПОПОЛІСАХАРИДУ НА ВОГНИЩА ЕПІЛЕПТОГЕННОГО ЗБУДЖЕННЯ

*Одеський національний медичний університет*

Встановлено, що застосування бактеріального ліпополісахариду (ЛПС) супроводжується модуляцією збудливості головного мозку, яка залежить від дози препарату, часу від моменту застосування, наявності та виразності гіпертермічного ефекту [2; 10]. Показано, що в механізмах дії ЛПС важливу роль відіграють процеси синтезу та вивільнення оксиду азоту [9]. Ці ефекти переважно стосуються раннього періоду дії ЛПС, для якого характерним є посилення епілептичної активності.

Залишаються недослідженими питання ролі системи оксиду азоту в механізмах реакції

протиепілептичного впливу ЛПС, який спостерігається в пізній фазі (через 12–14 год) його впливу на мозок.

Тому метою цього дослідження було вивчення особливостей виникнення протиепілептичного впливу ЛПС за умов модуляції ендогенної продукції оксиду азоту шляхом застосування L-аргініну — попередника оксиду азоту — та L-NAME, який спричинює пригнічення синтази оксиду азоту.

### Матеріали та методи дослідження

Експерименти проведені за умов гострого дослідження на щу-

рах-самцях лінії Вістар масою 180–250 г. Під кетаміновим наркозом (100,0 мг/кг, в/чер) тваринам імплантували канюлі у вентральні відділи гіпокампа лівої півкулі головного мозку відповідно до координат атласу [8]: AP = -4,8; L = 5,0; H = 7,8. Канюлі кріпили до поверхні черепа за допомогою пластмаси «Норакрил». Щурів використовували в спостереженні через 7–10 діб з моменту операції.

Виникнення вогнищ епілептичної активності викликали за допомогою внутрішньогіпокампальної ін'єкції розчину епілептогену, що проводили за



умов вільної поведінки тварин. Зокрема, для подібної ін'єкції застосовували мікроін'єктор "Hamilton" (США), за допомогою якого вводили епілептоген якого вводили епілептоген об'ємом 1,0 мкл протягом 1 хв. Групою контролю слугували інтактні щури, яким здійснювали аналогічні введення епілептогенів. Використовували такі розчини конвульсантів, які готували *ex tempore*: розчин натрієвої солі бензилпеніциліну (10 000 МО/мл), каїнової кислоти ("Sigma-Aldrich Co.", США) (50,0 мг/мл), азотнокислого стрихніну (50,0 мг/мл), а також бікукуліну метайодиду (50,0 мг/мл). NG-нітро-L-аргініну метиловий ефір (L-NAME) — інгібітор синтази оксиду азоту — та L-аргінін ("Sigma-Aldrich Co.", США) застосовували дозами 50,0 та 500 мг/кг відповідно, внутрішньочеревинно.

Електричну активність реєстрували за допомогою хлорсрібних електродів (вентральний гіпокамп і лобні відділи кори мозку білатерально) монополярно, для чого індиферентний електрод укріплювали в носових кістках черепа.

Для реєстрації використовували комп'ютерну систему "DX-5000" (Харків). При цьому частота опитування каналів становила 256 імпл/с, дані візуалізувалися на екрані й записувалися на жорсткий диск для наступної off-line обробки. Частотний діапазон сигналів — 0,5–40,0 Нз.

Ліпополісахарид Пірогенал (НДІ ім. М. Ф. Гамалєї РАМН, Росія) застосовували дозою 0,1 мг/кг, в/чер [2]. Тваринам групи контролю за аналогічних умов вводили фізіологічний розчин NaCl.

Потужність вогнищевої епілептичної активності виражали в умовних одиницях. Її розраховували шляхом множення середньої частоти генерування спайкових розрядів (коливання за 1 с) на їхню середню амплітуду (у мілівольтах — мВ) протягом 1 хв [1]. Тривалість існування вогнищ визначали від моменту появи першого і до останнього спайкового по-

тенціалу. При цьому до уваги брали тільки тварин, у яких не визначався розвиток іктальних розрядів.

Статистичну обробку результатів досліджень проводили з використанням критеріїв ANOVA + Newman — Keuls за допомогою комп'ютерної програми "Biostatistics" (США).

### Результати дослідження та їх обговорення

Дослідження електричної активності в зоні застосування епілептогену довело, що задіяними дозами викликалися спайкові інтеріктальні потенціали амплітудою від 0,5 до 2,5 мВ та частотою генерування від 10–15 до 40–50 за 1 хв (таблиця). Максимальна за частотою й амплітудою активність спостерігалась у вогнищах, утворених за допомогою каїнової кислоти в період 20–45 хв від моменту застосування епілептогену (див. таблицю).

Під впливом ЛПС (12 год від моменту застосування) створення вогнищ епілептогенезу шляхом внутрішньогіпокампаального введення розчину бензилпеніциліну натрію супроводжувалося виникненням перших спайкових розрядів, латентний період (ЛП) появи яких був на 23,3 % більшим від такого в групі контролю (P<0,05) (див.

таблицю). На висоті розвитку епілептичної активності її потужність була меншою за контроль на 34,0 % (P<0,05), тимчасом як загальна тривалість існування епілептиформної активності перевищувала відповідний показник у групі контролю на 33,6 % (P<0,05) (див. таблицю). Застосування L-аргініну (500,0 мг/кг, в/чер) викликало подовження латентності перших судомних розрядів на 16,4 % (P>0,05), а також зменшення потужності епілептиформної активності на 25,3 % (P<0,05) та подовження загальної тривалості існування епілептиформної активності на 22,7 % (P>0,05) порівняно з відповідним показником у групі контролю (див. таблицю).

На фоні комбінованого застосування ЛПС та L-аргініну (500,0 мг/кг, в/чер) ЛП виникнення перших спайкових потенціалів збільшувався порівняно з контролем у 1,6 разу (P<0,05). Крім того, цей показник перевищував зареєстрований у групах з одним лише застосуванням ЛПС або L-аргініну відповідно на 29,5 та на 37,1 % (P<0,05) (див. таблицю). Також спостерігалось зменшення потужності епілептичної активності як порівняно з контролем (в 3,0 рази, P<0,05),

Таблиця

Показники епілептогенного збудження, викликаного введенням епілептогену в утворення вентрального гіпокампа, M±m

Група	Параметри епілептогенезу		
	Латентний період появи розрядів, с	Максимальна потужність епілептогенезу, ум. од.	Тривалість існування вогнищ, хв
Контроль. Натрієва сіль бензилпеніциліну (10 000 МО/мл), n = 7	142,5±11,2	65,2±7,4	157,6±18,9
ЛПС (0,1 мг/кг), n = 10	175,7±8,6#	43,0±5,4#	210,6±10,5#
L-аргінін (300 мг/кг), n = 10	165,9±9,1	48,7±4,2#	193,4±11,2
L-аргінін + ЛПС, n = 8	227,5±14,8#, *, **	21,6±1,9#, **	314,7±23,2#, *, **

Примітка. # — P<0,05 порівняно з групою контролю; \* — P<0,05 порівняно з групою із застосуванням ЛПС; \*\* — P<0,05 порівняно з групою тварин із застосуванням L-аргініну (ANOVA + Newman-Keuls тест).

так і порівняно з роздільним застосуванням ЛПС і L-аргініну — в 2,0 ( $P>0,05$ ) та в 2,3 ( $P<0,05$ ) рази (див. таблицю). Тривалість існування вогнищ епілептогенезу за умови поєднаного введення ЛПС і L-аргініну збільшувалася порівняно з контролем у 2,0 рази ( $P<0,05$ ). Водночас цей показник перевищував показники у групах із роздільним застосуванням ЛПС і L-аргініну відповідно в 1,5 та в 1,6 рази ( $P<0,05$ ) (див. таблицю).

Застосування розчину L-NAME (30,0 мг/кг, в/чер) супроводжувалося незначним (на 8,3 %) скороченням ЛП появи судомних потенціалів ( $P>0,05$ ) (рис. 1). При цьому потужність електрографічних проявів також підвищувалася на 7,8 %, а загальна тривалість існування епілептогенних вогнищ збільшувалася на 4,5 % ( $P>0,05$ ) (див. рис. 1). За умов застосування ЛПС (0,1 мг/кг, в/чер) спостерігалися ефекти пригнічення епілептиформної пеніцилін-викликаної активності у вигляді збільшення латентності перших спайкових потенціалів — в 1,2 разу, зменшення потужності епілептогенного збудження — в 1,6 разу та подовження тривалості існування епілептиформної активності — в 1,3 разу ( $P<0,05$ ) (див. рис. 1). Аналогічне застосування ЛПС на фоні попереднього введення L-NAME викликало збільшення ЛП перших судомних розрядів на 2,0 % порівняно з відповідним показником у групі контролю ( $P>0,05$ ) (див. рис. 1). За цих умов відбувалося незначне (на 5,2 %) збільшення потужності епілептогенного збудження та тривалості існування епілептичних вогнищ (на 11,9 %) ( $P>0,05$ ) (див. рис. 1).

За умов застосування L-NAME (50,0 мг/кг, в/чер) ЛП виникнення бікукулін-індукованих судом зменшувався порівняно з контролем (внутрішньогіпокампальне застосування розчину натрієвої солі бензилпеніциліну та внутрішньочеревинне введення фізіологічного

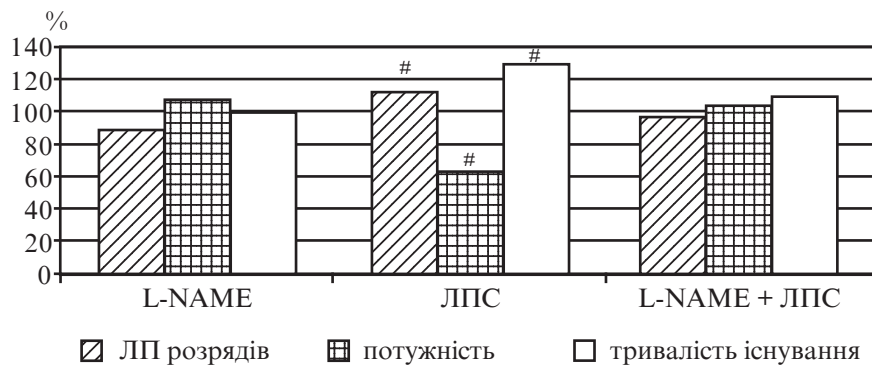


Рис. 1. Вплив пригнічення активності синтази оксиду азоту на виразність протиепілептичної дії ЛПС: за віссю ординат — досліджувані показники у процентах щодо таких у групі контролю (100 %); за віссю абсцис — препарати, які було застосовано (L-NAME — 30,0 мг/кг, в/чер; ЛПС — 0,1 мг/кг, в/чер); # —  $P<0,05$  порівняно з показниками у групі контролю

розчину NaCl) на 14,7 % ( $P>0,05$ ) (рис. 2, а). Також спостерігалося незначне (на 9,4 %,  $P>0,05$ ) підвищення максимальної потужності епілептичних вогнищ і збільшення тривалості їх існування на 29,1 % ( $P<0,05$ ) (див. рис. 2, а). Латентний період виникнення вогнищ епілептогенезу, які було індуковано застосуванням розчину

каїнової кислоти, зменшувався порівняно з відповідним контролем більш ніж удвічі (на 54,6 %,  $P<0,01$ ). При цьому максимальна потужність генерування епілептогенного збудження збільшувалася в 2,3 рази порівняно з контролем ( $P<0,001$ ) — у чотирьох із восьми щурів на висоті епілептогенного збудження реєструвалися ік-

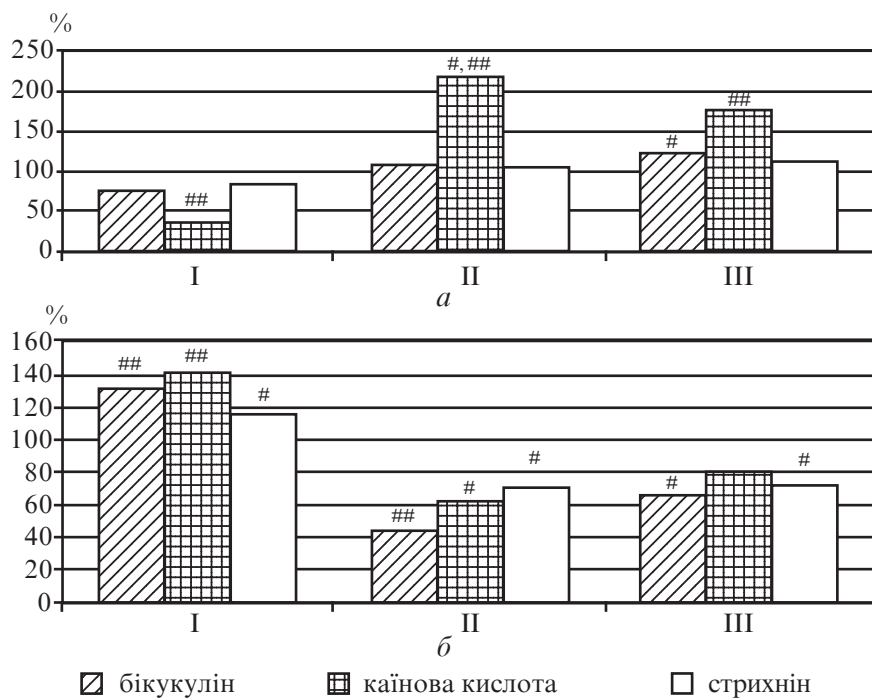


Рис. 2. Вплив ЛПС на чутливість вентрального гіпокампа щурів до впливу епілептогенів за умов застосування L-NAME (50,0 мг/кг, в/чер) (а) та L-аргініну (500,0 мг/кг, в/чер) (б): за віссю абсцис: I — латентний період виникнення судомних потенціалів; II — потужність епілептогенного збудження на висоті його розвитку; III — тривалість існування епілептогенного вогнища; # —  $P<0,05$ , ## —  $P<0,01$  порівняно з контролем. За віссю ординат — досліджувані показники у процентах щодо таких у групі контролю

тальні генералізовані клоніко-тонічні судоми. Також збільшувалася тривалість існування епілептогенних вогнищ — в 1,84 разу ( $P < 0,01$ ) (див. рис. 2, а). Формування епілептогенних вогнищ за допомогою внутрішньогіпокампального застосування розчину стрихніну на фоні попереднього застосування L-NAME не супроводжувалося змінами досліджуваних показників вогнищевих епілептогенезу порівняно з контролем ( $P > 0,05$ ) (див. рис. 2, а).

Аналогічне відтворення епілептичних вогнищ за допомогою внутрішньогіпокампального введення розчину бікукуліну, яке проводили за умов застосування L-аргініну (в/чер), супроводжувалося виникненням спайкових розрядів, ЛП яких перевищував відповідний показник у контролі на 36,5 % ( $P < 0,01$ ) (рис. 2, б). За цих умов зменшувався показник максимальної потужності вогнищевих пеніцилін-викликаного епілептогенезу — на 35,7 % порівняно з контролем ( $P < 0,01$ ) (див. рис. 2, б), а також скорочувалася на 31,3 % тривалість існування епілептичних вогнищ ( $P < 0,05$ ) (див. рис. 2, б). Латентний період виникнення каїнат-індукованих вогнищ також подовжувався на 44,2 % порівняно з контролем ( $P < 0,01$ ) (див. рис. 2, б). Потужність епілептогенного збудження в його максимумі становила 64,3 % від такої в групі контролю ( $P < 0,05$ ), а тривалість існування була на 16,7 % меншою за контрольні значення ( $P > 0,05$ ) (див. рис. 2, б). Стрихнін-індуковані вогнища виникали з ЛП, який був на 20,3 % більшим від такого в групі контролю ( $P < 0,05$ ), а максимальна потужність вогнищ та їх тривалість існування були відповідно меншими, ніж у групі контролю, на 26,8 і 24,4 % ( $P < 0,05$ ) (див. рис. 2, б).

Таким чином, наведені результати свідчать, що викликаний застосуванням ЛПС ефект пригнічення епілептичної активності, який спостері-

гається у віддаленому періоді його дії (12–14 год від моменту застосування) і виявляється пригніченням частоти й амплітуди спайкових потенціалів епілептичних вогнищ, залежить від стану системи продукції оксиду азоту. Зокрема, протиепілептична дія ЛПС посилюється під впливом L-аргініну, який є попередником оксиду азоту, тоді як пригнічення синтезу оксиду азоту за рахунок уведення L-NAME, навпаки, зменшувало виразність протиепілептичного впливу препарату.

Роль ендотеліального оксиду азоту вважається ключовою при здійсненні антиепілептичних ефектів греліну — антагоніста канабіноїдних рецепторів [11] аскорбінової кислоти [5], а також антиепілептичних препаратів [6]. Разом із тим, надмірна продукція оксиду азоту, яка може досягатися застосуванням значних доз бактеріальних токсинів із виникненням гіперпіретичних ефектів, супроводжується посиленням судомної готовності до дії пентилентетразолу [9].

Важливо зазначити, що опосередковані оксидом азоту протиепілептичні впливи ЛПС спостерігаються щодо різних за своїм механізмом дії епілептогенів — як блокаторів ГАМК-ергічної системи гальмівного контролю (пеніцилін, бікукулін), так і агоністів рецепторів збуджуючих амінокислот (каїнова кислота), а також стрихніну, який блокує гліцинергічне гальмування та спричинює пряму деполяризацію мембрани [3; 4]. Подібний неспецифічний протиепілептичний вплив ЛПС може бути пов'язаний як із здатністю оксиду азоту вивільнювати ГАМК [7], так і з встановленою раніше здатністю ЛПС активувати ендogenous опіатну систему, яка здатна за рахунок збудження капа-рецепторів гальмувати різні за своїм нейропатохімічним генезом форми епілептичної активності [2].

## Висновки

1. Викликане ЛПС пригнічення вогнищевих форм епілептогенезу, яке спостерігається у віддаленому періоді його дії, посилюється під впливом L-аргініну, який є попередником оксиду азоту, та ослаблюється пригніченням синтезу оксиду азоту, яке викликане L-NAME.

2. Залежний від продукції оксиду азоту протиепілептичний вплив ЛПС спостерігається на вогнищевих моделях епілептогенезу, які викликані в різних утвореннях кори мозку (неокортекс, гіпокамп) під впливом епілептогенів із різним механізмом епілептогенної дії.

## ЛІТЕРАТУРА

1. *Годлевский Л. С.* Стимуляция мозга: механизмы прекращения судорожной активности / Л. С. Годлевский, Е. В. Кобольев, И. В. Смирнов. — Одесса: Нептун-Технология, 2006. — 184 с.
2. *Смирнов И. В.* Влияние бактериального липополисахарида на генерализованные клонико-тонические та клонические судомы у шурив / И. В. Смирнов // *Досягнення біології та медицини.* — 2008. — № 1. — С. 26–30.
3. *Шандра А. А.* Киндлинг и эпилептическая активность / А. А. Шандра, Л. С. Годлевский, А. И. Брусенцов. — Одесса: Астропринт, 1999. — 272 с.
4. *A neuro-pharmacological evaluation of felbamate as a novel anticonvulsant* / H. S. White, H. H. Wolf, E. A. Swinyard [et al.] // *Epilepsia.* — 1992. — Vol. 33, N 3. — P. 564–572.
5. *Yildirim M.* Endothelial nitric oxide synthase activity involves in the protective effect of ascorbic acid against penicillin-induced epileptiform activity / M. Yildirim, M. Ayyildiz, E. Agar // *Seizure.* — 2010. — Vol. 19, N 2. — P. 102–108.
6. *In the rat maximal dentate activation model of partial complex epilepsy, the anticonvulsant activity of levetiracetam is modulated by nitric oxide-active drugs* / P. Sardo, S. D'Agostino, V. Rizzo [et al.] // *J. of Neural Transmission.* — 2009. — Vol. 116, N 7. — P. 831–839.
7. *Mechanism of nitric oxide action on inhibitory GABAergic signaling within the nucleus tractus solitarius* / S. Wang, A. G. Teschemacher, J. F. R. Paton, S. Kasparov // *The FASEB Journal.* — 2006. — Vol. 20. — P. 1537–1539.



8. Paxinos G. The rat brain in stereotaxic coordinates / G. Paxinos, C. Watson. — Sydney : Academic Press Inc., 1998.

9. Role of Nitric Oxide in the Enhancement of Pentylentetrazole-Induced Seizures Caused by *Shigella dysenteriae* / J. Balter-Seri, Y. Yuhas,

A. Weizman [et al.] // Infection and immunity. — 1999. — Vol. 67, N 12. — P. 6364–6368.

10. The neuronal excitability time-dependently changes after lipopolysaccharide administration in mice: possible role of cyclooxygenase-2 induction / E. S. Akarsu, S. Ozdayi, E. Al-

gan, F. Ulupinar // Epilepsy Res. — 2006. — Vol. 71, N 2–3. — P. 181–187.

11. The role of nitric oxide in the inhibitory effect of ghrelin against penicillin-induced epileptiform activity in rat / A. Aslan, M. Yildirim, M. Ayyildiz [et al.] // Neuropeptides. — 2009. — Vol. 43, N 4. — P. 295–302.

УДК 612.821.7+616.853

В. В. Десятський

#### РОЛЬ ОКСИДУ АЗОТУ В МЕХАНІЗМАХ ЗДІЙСНЕННЯ ГАЛЬМІВНОГО ВПЛИВУ БАКТЕРІАЛЬНОГО ЛІПОПОЛІСАХАРИДУ НА ВОГНИЩА ЕПІЛЕПТОГЕННОГО ЗБУДЖЕННЯ

У гострих дослідах на щурах-самцях лінії Вістар встановлено, що протисудомний ефект, який викликає бактеріальний ліпополісахарид (ЛПС) (0,1 мг/кг, в/чер) через 12–14 год від моменту його застосування, усувається під впливом використання блокатора синтази оксиду азоту L-NAME дозою 50,0 мг/кг, в/чер. Водночас застосування L-аргініну (500,0 мг/кг, в/чер) посилювало протисудомну дію ЛПС. Указані ефекти спостерігалися щодо вогнищ епілептогенезу, викликаних за допомогою введення в структуру вентрального гіпокампа різних епілептогенів (бензилпеніцилін, каїнова кислота, бікукулін і стрихнін).

**Ключові слова:** бактеріальний ліпополісахарид, оксид азоту, каїнова кислота, пеніцилін, стрихнін, бікукулін.

UDC 612.821.7+616.853

V. V. Desyatsky

#### NITROGEN OXIDE ROLE IN THE MECHANISMS OF BACTERIAL LYPOPOLYSACCHARIDE INDUCED INHIBITION OF FOCAL EPILEPTOGENESIS

In acute experiments on Wistar male rats it was established that bacterial lipopolysaccharide (LPS) (0.1 mg/kg, i. p.) — induced antiseizure effects, which are observed on focal forms of epileptic activity in 12–14 h from the moment of LPS administration, was blocked by NO-synthase inhibition via L-NAME administration (50.0 mg/kg, i. p.). L-arginine (500.0 mg/kg, i. p.) caused the enhancement of antiepileptic action of LPS. Mentioned effects were observed on focal model of epilepsy, which was induced via different epileptogens (benzylpenicillin, kainic acid, bicuculline, strychnine) administration into ventral hippocampal structures.

**Key words:** bacterial lipopolysaccharide, nitrogen oxide, kainic acid, penicillin, strychnine, bicuculline.

УДК 616.15-099:678.7:612.017.1]-092.9

О. А. Наконечна, канд. мед. наук, доц.

## ВПЛИВ ПРОСТИХ ПОЛІЕФІРІВ НА ГЕМАТОЛОГІЧНІ ТА ІМУНОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ ПЛАЗМИ КРОВІ ТЕПЛОКРОВНИХ ТВАРИН

Харківський національний медичний університет

### Вступ

Група простих поліефірів (ППЕ) на основі пропіленгліколів (ПГ), гліцеролу і пропіленгліколів (ГлПГ), пентолу і пропіленгліколів (ПнПГ) набула широкого використання у різних галузях народного господарства як цільові продукти і основні компоненти для отримання багатьох хімічних сполук, а також у практичній та експериментальній медицині як кріопротектори та пролонгатори лікарських препаратів [1]. Це потребує глибокого та всебічного вивчення механізмів дії цих ксенобіотиків на організм людини та тварин.

Однією із функцій імунної системи є захист від екзогенних речовин, що несуть ознаки генетично чужорідної інформації [2; 3]. При цьому відповідь відбувається за участю клітинних і гуморальних механізмів неспецифічного та й специфічного захисту [3]. Результати попередніх досліджень, присвячених вивченню механізмів біологічної дії ППЕ, свідчили про порушення неспецифічної резистентності організму, що підтверджувалося змінами у формулі крові, зниженням вмісту клітин-кілерів, розладами фагоцитарної активності нейтрофільних гранулоцитів [4]. Тому становить інтерес визначення впливу цих речовин

на іншу ланку імунної системи, а саме специфічної резистентності організму теплокровних тварин. Актуальність проведення досліджень з цього питання обумовлена також відсутністю інформації в науковій літературі.

**Метою** дослідження було вивчення за умов тривалого впливу простих поліефірів у дозах 1/10 та 1/100 ДЛ<sub>50</sub> стану імунної біологічної реактивності організму теплокровних тварин за вмістом Т-і В-лімфоцитів, нейтрофілів у плазмі крові та станом реакцій лізису й агрегації лейкоцитів, ушкодження базофілів при внутрішньошкірній сенсibiliзації.



## Матеріали та методи дослідження

Експеримент виконано на 90 щурах-самцях популяції Вістар масою 180–220 г та 54 морських свинках, які знаходились у стандартних загальноприйнятих умовах віварію. У роботі використані хімічні зразки ППЕ з регламентованими фізико-хімічними властивостями. Щурам протягом 30 діб одноразово внутрішньошлунково натщесерце зондом вводили водні розчини: ППЕ на основі ПГ з молекулярною масою 192, 540, 1120, 2106 (ПГ-192, ПГ-540, ПГ-1120, ПГ-2106); ППЕ на основі Гл і ПГ з молекулярною масою 498, 1136 (ГлПГ-498, ГлПГ-1136); ППЕ на основі Пн і ПГ з молекулярною масою 700, 790 (ПнПГ-700, ПнПГ-790). Розрахунок необхідної для введення кількості речовин проводили, виходячи з даних про параметри їхньої токсичності. Для вивчення стану показників специфічної резистентності в організмі щурів використовували дози 1/10 та 1/100 ДЛ<sub>50</sub>, які відповідно становили: для ПГ-1120 — 0,48 та 0,048 г/кг; ПГ-2106 — 0,145 та 0,0145 г/кг; ПГ-192 — 0,304 та 0,0304 г/кг; ПГ-540 — 0,18 та 0,018 г/кг; ГлПГ-498 — 2,1 та 0,21 г/кг; ГлПГ-1136 — 0,15 та 0,015 г/кг; ПнПГ-700 — 0,15 г/кг; ПнПГ-790 — 1,7 та 0,17 г/кг маси тварин. Щурам контрольної групи вводили відповідні об'єми питної води. У контрольній та експериментальних групах було по 10 тварин. При виконанні роботи дотримувалися основних вимог Ванкуверської конвенції (1979, 1994) про біомедичні експерименти.

Вміст лімфоцитів визначали загальноприйнятим гематологічним методом; активно фагоцитуючих нейтрофілів — згідно з методичними рекомендаціями [5]; Т- і В-лімфоцитів — методом розеткоутворення, що базується на взаємодії їх мембранних рецепторів з індикаторними клітинами —

еритроцитами барана відповідно в реакціях Е-РУК та ЕАС-РУК [5; 6]. При виборі імунологічних та алергологічних методів дотримувалися рекомендацій ВООЗ [7] і МОЗ України щодо вивчення імунотоксичної дії хімічних сполук [5]. Алергенні властивості вивчали на морських свинках відповідно до методичних вказівок із використанням етапної схеми [5; 8]. На першому етапі визначали можливість проявів сенсibilізуючої дії ксенобіотиків шляхом проведення внутрішньошкірних проб, на другому — реакції специфічного лізису лейкоцитів (РСЛЛ), специфічної агломерації лейкоцитів (РСАЛ), специфічного ушкодження базофілів (РСПБ) згідно з методичними рекомендаціями [5]. Аналіз отриманих результатів проводили з використанням загальноприйнятих методів статистичної обробки результатів медико-біологічних досліджень, параметричних ме-

тодів перевірки гіпотез із використанням t-критерію Стьюдента з попередньою перевіркою нормальності розподілу варіант [9].

## Результати дослідження та їх обговорення

На 30-ту добу дії ППЕ у дозах 1/10 та 1/100 ДЛ<sub>50</sub> спостерігалось вірогідне зниження вмісту Т- та В-лімфоцитів плазми крові порівняно з контролем (табл. 1). Так, прості поліефіри на основі ПГ у середньому знижували вміст лімфоцитів відповідно на 23 і 21 %, Т-лімфоцитів — на 45 і 42 %, В-лімфоцитів — на 31 і 28 %, активно фагоцитуючих нейтрофілів — на 29 і 23 %. Найбільш токсичними були ПГ-540 і ПГ-2106, особливо у 1/10 ДЛ<sub>50</sub>. Для ППЕ на основі Гл і ПГ спостерігалась така ж динаміка, і при цьому най-більш виразну дію виявив ГлПГ-1136 у дозі 1/10 ДЛ<sub>50</sub>. Слід відзначити, що вплив ППЕ на основі Пн і ПГ на гемато-

Таблиця 1

Вміст лімфоцитів і активно фагоцитуючих нейтрофілів у плазмі крові щурів за умов дії простих поліефірів,  $\times 10^9/\text{л}$ ,  $M \pm m$ ,  $n=10$

Речовина	Доза, ДЛ <sub>50</sub>	Лімфоцити	Т-лімфоцити	В-лімфоцити	Активно фагоцитуючі нейтрофіли
Контроль		12,52±0,94	2,53±0,34	4,38±0,37	3,95±0,29
<i>Прості поліефіри на основі пропіленгліколів</i>					
ПГ-192	1/10	9,71±0,64*	1,48±0,18*	3,05±0,32*	2,95±0,34*
	1/100	9,80±0,20*	1,51±0,19*	3,17±0,29*	3,05±0,37*
ПГ-540	1/10	10,14±0,44*	1,36±0,17*	2,91±0,27*	2,85±0,30*
	1/100	10,52±0,11*	1,42±0,26*	3,05±0,29*	3,02±0,26*
ПГ-1120	1/10	9,83±0,37*	1,47±0,19*	3,06±0,25*	2,80±0,31*
	1/100	10,14±0,27*	1,53±0,15*	3,21±0,33*	3,12±0,30*
ПГ-2106	1/10	9,04±0,61*	1,21±0,16*	3,01±0,32*	2,55±0,70*
	1/100	9,12±0,27*	1,34±0,17*	3,15±0,26*	2,87±0,31*
<i>Прості поліефіри на основі гліцеролу та пропіленгліколів</i>					
ГлПГ-498	1/10	9,73±0,94*	1,61±0,17*	2,97±0,29*	2,95±0,32*
	1/100	10,02±0,67*	1,74±0,16*	3,19±0,28*	3,08±0,31*
ГлПГ-1136	1/10	9,04±1,08*	1,28±0,11*	2,98±0,31*	2,65±0,29*
	1/100	9,22±0,86*	1,32±0,25*	3,04±0,26*	2,72±0,25*
<i>Прості поліефіри на основі пентолу та пропіленгліколів</i>					
ПнПГ-700	1/10	9,98±0,79*	1,64±0,18*	3,17±0,30*	3,00±0,28*
	1/100	10,10±0,78*	1,83±0,19*	3,81±0,34*	3,19±0,23*
ПнПГ-790	1/10	10,80±0,48*	1,60±0,17*	3,48±0,32*	2,95±0,30*
	1/100	10,86±0,74	1,79±0,17*	3,67±0,28*	3,15±0,27*

Примітка. У табл. 1 і 2: \* —  $P < 0,05$  відносно контролю.

Стан специфічних реакцій лізису, агломерації лейкоцитів та ушкодження базофілів у організмі морських свинок за умов внутрішньошкірної сенсibiлізації при дії простих поліефірів,  $M \pm m$ ,  $n=6$

Речовина	Доза, ДЛ <sub>50</sub>	Показник, %		
		РСЛЛ	РСАЛ	РСПБ
Контроль		8,9±0,7	11,6±1,4	8,90±0,76
<i>Прості поліефіри на основі пропіленгліколів</i>				
ПГ-192	1/10	21,5±2,4*	16,8±2,0*	19,4±2,0*
	1/100	14,2±1,6*	15,0±1,2*	17,6±1,7*
ПГ-540	1/10	23,8±2,9*	18,6±2,1*	22,1±2,4*
	1/100	17,5±1,6*	17,8±1,4*	19,8±1,9*
ПГ-1120	1/10	21,6±2,4*	16,3±1,8*	17,5±1,8*
	1/100	14,1±1,5*	14,2±1,4*	15,7±1,4*
ПГ-2106	1/10	24,1±3,0*	28,2±2,4*	29,4±3,2*
	1/100	18,2±1,5*	25,1±2,7*	28,7±2,7*
<i>Прості поліефіри на основі гліцеролу та пропіленгліколів</i>				
ГлПГ-498	1/10	14,5±2,3*	12,7±2,1	10,6±1,2
	1/100	12,4±1,0*	12,0±1,8	9,4±1,0
ГлПГ-1136	1/10	11,3±1,1*	13,3±1,2	12,1±1,4*
	1/100	10,40±1,59	12,2±1,3	10,6±1,2
<i>Прості поліефіри на основі пентолу та пропіленгліколів</i>				
ПнПГ-700	1/10	28,5±3,4*	13,0±1,6	9,8±1,3
	1/100	20,1±1,9*	12,4±1,5	9,0±1,2
ПнПГ-790	1/10	11,0±1,7	11,5±1,2	10,1±1,3
	1/100	10,3±1,2	10,5±1,8	9,4±0,9

логічні та імунологічні показники плазми крові щурів був менш вираженим, але статистично вірогідним порівняно з контролем.

Лімфоцити є центральними клітинами імунної системи, їх діяльність пов'язана з імунним наглядом, забезпеченням морфологічної цілісності організму за рахунок морфогенетичної активності. Т-лімфоцити, як відомо, забезпечують формування клітинного імунітету, а з В-лімфоцитами пов'язана гуморальна імунна відповідь [3; 10]. Виявлений негативний вплив досліджуваних ППЕ на вміст цих клітин може бути суттєвою причиною порушення вищезазначених функцій.

На 30-ту добу дії ППЕ у дозах 1/10 та 1/100 ДЛ<sub>50</sub> позитивних проявів при внутрішньошкірному тестуванні морських свинок *in vivo* не виявлено. Але при цьому імунологічні показники *in vitro* — РСПБ, РСЛЛ і РСАЛ — були позитивними. Найбільш токсичну дію виявили ППЕ на основі пропіленгліколів (табл. 2).

Таким чином, результати проведеного дослідження дозволяють стверджувати, що прості поліефіри у дозах 1/10 та 1/100 ДЛ<sub>50</sub> за умов тривалої дії суттєво впливають на стан імунної системи організму теплокровних тварин, а саме: викликають зміну показників специфічної резистентності. Наслідком цього може бути розвиток вторинного імунодефіциту, зниження антиінфекційного та протипухлинного імунітету, формування алергійних й аутоімунних реакцій, а також патологій.

### Висновки

1. Тривалий вплив простих поліефірів на організм щурів супроводжується порушенням клітинної та гуморальної ланки набутого імунітету, що підтверджується зменшенням кількості Т- і В-лімфоцитів, активно фагоцитуючих нейтрофілів.

2. Досліджувана група речовин при внутрішньошкірно-

му тестуванні морських свинок не виявляє алергенних властивостей. *In vitro* реакції специфічного лізису, агломерації лейкоцитів та ушкодження базофілів є позитивними.

3. Найбільш виражену імунотоксичну дію виявляє група простих поліефірів на основі пропіленгліколів (ПГ-2106, ПГ-540 і ПГ-1120), гліцеролу та пропіленгліколів (ГлПГ-1136) у дозі 1/10 ДЛ<sub>50</sub>; найменш — прості поліефіри на основі пентолу та пропіленгліколів (ПнПГ-790, ПнПГ-700).

4. Зазначений характер змін стану імунної системи організму експериментальних тварин дозволяє стверджувати про імунотоксичну дію та розвиток дисрегуляторних ефектів простих поліефірів.

5. Урахування механізмів імунотоксичної дії простих поліефірів є вельми необхідним при виборі засобів профілактики та лікування інтоксикацій в осіб, які контактують із цими речови-

нами в умовах виробництва і доквілля, та розробці методів ранньої діагностики і профілактики професійно й екологічно обумовлених патологій.

Імунна стрес-реакція, головним чином, регулюється ендокринною системою, вивчення стану якої стало предметом наступного блоку досліджень.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Torchilin V. P. Immunoliposomes and PEGylated immunoliposomes: possible use for targeted delivery of imaging agents / V. P. Torchilin // Immunomethods. — 1994. — Vol. 4, N 3. — P. 244–258.
2. Вінарська О. І. Імунотоксичні ефекти за умов підгострого комбінованого впливу пріоритетних забруднень водного середовища / О. І. Вінарська, С. В. Лук'янчук, Н. А. Ніконова [та ін.] // Доквілля та здоров'я. — 2007. — № 4 (43). — С. 3–7.
3. Казмірчук В. Є. Клінічна імунологія і алергологія / В. Є. Казмірчук, Л. В. Ковальчук. — Вінниця : Нова книга, 2006. — 528 с.
4. Наконечна О. А. Гематологічні та біохімічні показники інтоксикації у щурів за умов дії простих поліефірів / О. А. Наконечна, С. О. Сте-

ценко // Медицина сегодня и завтра. — 2008. — № 3. — С. 23–27.

5. Дослідження імуноотоксичної дії потенційно небезпечних хімічних речовин при їх гігієнічній регламентації: метод. рекомендації / Ін-т екогігієни і токсикології ім. Л. І. Медведя. МОЗ України; розроб. М. Г. Проданчук, П. Г. Жмінько [та ін.] // Збірник нормативних документів з охорони здоров'я. — К., 2003. — № 8 (31). — С. 149–168.

6. Оцінка впливу факторів оточуючої середовища на імунологічну реактивність організму: метод. рекомендації / НІІІ общої і коммуніальної гігієни ім. А. Н. Марзеева. — К., 1988. — 23 с.

7. Principles and methods for assessing direct immunotoxicity associated with exposure to chemicals. — Geneva: WHO, 1996. — 390 p.

8. Сіренко О. В. Експериментальне вивчення алергенних властивостей і

впливу на імунобіологічну реактивність синтезованих на основі гліколів ксенобіотиків / О. В. Сіренко, С. В. Павличева, М. А. Ващук // Лабораторна діагностика. — 2005. — № 1. — С. 45–47.

9. Лакін Г. Ф. Биометрия / Г. Ф. Лакін. — М.: Высш. школа, 1990. — 154 с.

10. Чиркин В. В. Вторичные иммунодефициты / В. В. Чиркин, В. Ф. Семенов, В. И. Карандашов. — М.: Медицина, 1999. — 248 с.

УДК 616.15-099:678.7:612.017.1]-092.9

О. А. Наконечна

#### ВПЛИВ ПРОСТИХ ПОЛІЕФІРІВ НА ГЕМАТОЛОГІЧНІ ТА ІМУНОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ ПЛАЗМИ КРОВІ ТЕПЛОКРОВНИХ ТВАРИН

Вивчено вплив простих поліефірів на стан специфічної резистентності в організмі експериментальних тварин. Спостерігається зменшення кількості Т- та В-лімфоцитів, активно фагоцитуючих нейтрофілів у крові щурів. Досліджувана група ксенобіотиків при внутрішньошкірному тестуванні морських свинок не виявляє алергенних властивостей. *In vitro* РСРБ, РСЛЛ, РСАЛ є позитивними. Пригнічення функцій імунної системи експериментальних тварин підтверджують імуноотоксичну дію простих поліефірів.

**Ключові слова:** прості поліефіри, Т-лімфоцити, В-лімфоцити, активно фагоцитуючі нейтрофіли.

UDC 616.15-099:678.7:612.017.1]-092.9

O. A. Nakonechna

#### INFLUENCE OF POLYETHERS ON HAEMATOLOGIC AND IMMUNOLOGIC INDICES IN BLOOD PLASMA OF WARM-BLOODED ANIMALS

The article showed the experimental data of specific experimental animals organism resistance state under conditions of polyethers peroral action. The result reports decrease in T- and B-lymphocytes, active neutrophils in rat's blood. The examined group of xenobiotics does not reveal allergic properties in the ginea-pigs subcutaneous testing. *In vitro* RSLB, RSL, RSD are positive. Experimental animals' immune system functions inhibition confirms immunotoxic action of polyethers.

**Key words:** polyethers, T-lymphocytes, B-lymphocytes, active phagocytic neutrophils.

УДК 616.24-056,3-084,3

М. С. Рєгєда, акад. АН вищої школи України, УАН, д-р мед. наук, проф.,

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

С. Б. Добрянський

## ЗМІНИ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПРООКСИДАНТНОЇ Й АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМ У ТИМУСІ МОРСЬКИХ СВИНОК ЗА УМОВ ФОРМУВАННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АЛЕРГІЧНОГО АЛЬВЕОЛІТУ ТА КОРЕКЦІЯ ЇХ ТІОТРИАЗОЛІНОМ

Львівський національний медичний університет ім. Д. Галицького, Одеський національний медичний університет

### Вступ

Проблема діагностики, лікування та патогенезу екзогенного алергічного альвеоліту (ЕАА) за останні роки набула особливої актуальності та важливого соціально-економічного значення. Це захворювання може перебігати під маскою багатьох хвороб бронхолегеневого апарату (туберкульозу, бронхіту, бронхіальної астми, грипу, саркоїдозу легень),

тому виникають різноманітні складнощі в процесі верифікації діагнозу [4; 5]. Сьогодні уже відомі етіологічні чинники ЕАА, проте не повністю з'ясовані механізми його розвитку, зокрема роль і значення процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і стан антиоксидантної системи (АОС) у патогенезі цього захворювання. Не вивченим залишається питання, яке стосується впливу тіотриазоліну на вміст у тимусі

дієнових кон'югатів (ДК) і малонового діальдегіду (МДА) й активність ферментів АОС — супероксиддисмутази (СОД) і каталази (КТ) за умов формування експериментального алергічного альвеоліту (АА). Саме це стало метою нашого дослідження.

### Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводили на 42 морських свинках-самцях



масою тіла 0,48–0,52 кг. Тварин розподілили на три групи. Перша — інтактні морські свинки (n=14) — контроль, друга — тварини з АА (n=14) до лікування і третя — морські свинки з АА після лікування тіотріазоліном (n=14), який вводили внутрішньом'язово у дозі 100 мг/кг маси впродовж 10 днів.

Експериментальний алергічний альвеоліт відтворювали за методикою О. О. Орехова, Ю. А. Кирилова [3]. Попередньо тварин імунізували повним ад'ювантом Фрейда (0,2 мл у задню лапку внутрішньом'язово). За два тижні через кожні 10 днів вводили внутрішньовенно по 0,2 мл 1%-го розчину БЦЖ. Потім тварин декапітували і визначали у кістковому мозку вміст продуктів ПОЛ й активність ферментів АОС. Вміст ДК визначали за методом В. Г. Гаврилова, В. І. Мишкорудної [1], МДА — за методом Є. Н. Коробейникова [2], активність СОД — за методом R. Fried [7], а показники КТ — за R. Holmes [6].

Статистичну обробку одержаних результатів здійснювали за методом Стьюдента.

### Результати дослідження та їх обговорення

У результаті проведених досліджень показано, що у морських свинок з експериментальним АА спостерігається підвищення продуктів ПОЛ як початкового, так і завершального його етапів. Зростає рівень ДК і МДА у тимусі відповідно на 394,7 і 440,6 % (табл. 1) порівняно з контролем, що свідчить про активізацію процесів ПОЛ.

Водночас активність окремих ферментів АОС зазнала протилежних змін. Показники СОД і КТ були знижені відповідно на 50,4 і 51,4 % проти показників контрольної групи тварин (табл. 2), що

Таблиця 1  
Вплив антиоксиданта тіотріазоліну на вміст у тимусі тварин ДК і МДА при АА,  $M \pm m$ , нмоль/мл (г), n=14

Група тварин		ДК	МДА
Інтактні морські свинки. Контроль		0,027±0,009	0,090±0,008
Експериментальний алергічний альвеоліт	До лікування	0,090±0,003 P<0,05	0,49±0,07 P<0,05
	Після лікування тіотріазоліном	0,050±0,002 P <sub>1</sub> <0,05	0,16±0,04 P <sub>1</sub> <0,05

Примітка. У табл. 1 і 2: вірогідність різниці P — порівняно з контролем; P<sub>1</sub> — порівняно з групою тварин з АА, які не піддавалися дії тіотріазоліну (до лікування).

Таблиця 2  
Вплив тіотріазоліну на активність СОД і КТ у тимусі при АА, од/мг (мл),  $M \pm m$ , n=14

Група тварин		СОД	КТ
Контроль. Інтактні тварини		0,48±0,05	1,6±0,2
Експериментальний алергічний альвеоліт	До лікування	0,24±0,30 P<0,05	0,78±0,08 P<0,05
	Після лікування тіотріазоліном	0,31±0,40 P <sub>1</sub> <0,05	0,89±0,05 P <sub>1</sub> <0,05

вказує на пригнічення ферментативної ланки антиоксидантного захисту за умов формування АА.

Призначення антиоксиданта (АО) тіотріазоліну спричинило зниження утворення продуктів ПОЛ. Вміст ДК і МДА зменшувався на 38,3 і 67,3 % порівняно з групою морських свинок з АА, які не піддавалися впливу цього АО (див. табл. 1). Водночас під дією тіотріазоліну підвищувалась активність СОД і КТ відповідно на 32,3 і 14,2 % проти показників у групі тварин з АА, яким не вводили цей препарат (див. табл. 2).

Таким чином, проведені експериментальні дослідження встановили активізацію процесів ПОЛ і пригнічення АОС у тимусі при АА. Використання АО тіотріазоліну привело до зниження продуктів ПОЛ і стимуляції активності ферментів антиоксидантного захисту, що свідчить про коригувальний вплив на порушений функціональний стан прооксидантно-антиоксидантної системи у тимусі за умов розвитку експериментального АА.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Гаврилов В. Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме / В. Б. Гаврилов, М. И. Мишкорудная // Лабораторная диагностика ишемической болезни сердца. — К. : Здоров'я, 1989. — С. 170–171.
2. Коробейникова Э. Н. Модификация определения продуктов ПОЛ в реакции с тиобарбитуровой кислотой / Э. Н. Коробейникова // Лабораторное дело. — 1989. — № 7. — С. 8–10.
3. Орехов О. О. Патоморфология легких и микроциркуляторного русла малого круга кровообращения при хроническом экспериментальном аллергическом альвеолите / О. О. Орехов, Ю. А. Кириллов // Архив патологии. — 1985. — № 10. — С. 54–61.
4. Регада М. С. Алергічні захворювання легенів : монографія. — Львів, 2009. — 342 с.
5. Регада М. С. Екзогенний алергічний альвеоліт / М. С. Регада, Ф. Й. Щепанський // Лікування та діагностика. — 2005. — № 2. — С. 45–71.
6. Holmes R. Epigenetic interconversions of the multiple forms of mouse liver catalase / R. Holmes, C. Masters // FEBS Lett. — 1970. — Vol. 11, N 1. — P. 45–48.
7. Fried R. Enzymatic and non-enzymatic assay of super oxide dismutase / R. Fried // Biochemie. — 1975. — Vol. 57, N 5. — P. 657–660.



ЗМІНИ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПРООКСИДАНТНОЇ Й АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМ У ТИМУСІ МОРСЬКИХ СВИНОК ЗА УМОВ ФОРМУВАННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АЛЕРГІЧНОГО АЛЬВЕОЛІТУ ТА КОРЕКЦІЯ ЇХ ТІОТРИАЗОЛІНОМ

У роботі встановлено коригувальний вплив антиоксиданта тіотриазоліну на вміст у тимусі морських свинок дієнових кон'югатів, малонового діальдегіду й активність СОД і каталази при експериментальному алергічному альвеоліті.

**Ключові слова:** експериментальний алергічний альвеоліт, тіотриазолін, дієнові кон'югати, малоновий діальдегід, супероксиддисмутаза, каталаза.

CHANGES IN THE FUNCTIONAL STATE OF PRO-OXIDANT AND ANTIOXIDANT SYSTEMS IN GUINEA PIGS THYMUS UNDER CONDITIONS OF EXPERIMENTAL ALLERGIC ALVEOLITIS AND THEIR CORRECTION WITH THIOTRIAZOLINE

Corrective effect of the antioxidant thiothiazolin on the content of diene conjugates, malonic dialdehyde and superoxide dismutase and catalase activity in guinea pigs thymus in experimental allergic alveolitis was established in the work.

**Key words:** experimental allergic alveolitis, thiothiazolin, diene conjugates, malonic dialdehyde, superoxide dismutase, catalase.

УДК 665.58.002.39(088.8)

І. І. Романовська, канд. хім. наук,

Ю. А. Шестеренко,

О. В. Севастьянов, канд. хім. наук

## ІММОБІЛІЗАЦІЯ ТИРОЗИНАЗИ В МОДИФІКОВАНИЙ ПОЛІ-N-ВІНІЛПІРОЛІДОН

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

Тирозиназа (КФ 1.14.18.1) — фермент класу оксидоредуктаз, каталізує утворення меланіну й інших поліфенольних сполук у тваринних і рослинних організмах [1]. Тирозиназа грибів *Agaricus bisporus* нині широко вивчається як біокаталізатор синтезу біологічно активних сполук — антиоксидантів (гідрокситирозол) [2], L-ДОФА [3], а також куместролу і кавової кислоти [1]. Даний фермент каталізує процес приєднання фенольних сполук і білків до хітозану з утворенням модифікованого полімеру, що показав цікаві результати застосування як штучної шкіри та матриці для контрольованого вивільнення лікарських засобів [1]. Тирозиназа також може бути використана при створенні біосенсорів для визначення фенольних сполук і ароматичних амінів [4], при розробці нових технологій очищення стічних вод від високотоксичних фенольних поліюгантів [5].

Однак застосування ферменту обмежене високою вартістю комерційних препаратів, нестабільністю, тому доцільно одержання частково очищених іммобілізованих ферментних препаратів.

Відомі способи закріплення тирозинази на різних носіях (альгінат міді, агароза, желатин, співполімер полівінілового спирту і полівінілпіролідону, вугільні матеріали, оксид алюмінію та ін.), однак у деяких випадках відзначалася значна втрата ферментативної активності; при іммобілізації використовувалися токсичні агенти, крім того, кратність застосування інколи була незадовільною [6].

**Метою** даної роботи було одержання біокаталізатора багаторазового використання на основі тирозинази грибів *Agaricus bisporus*, іммобілізованої в полі-N-вінілпіролідон (ПВП), модифікований золем полікремнієвої кислоти (ПКК).

### Матеріали та методи дослідження

Частково очищений препарат тирозинази з грибів *Agaricus bisporus* виділяли згідно з методом Коена, модифікованому нами додаванням полікапроаміду [7]. У ферментному препараті визначали вміст білку методом Лоурі в модифікації Хартрі [8], фенолоксидазну активність за тирозином [5].

Вплив золю ПКК і тирозинази на віскозиметричні характеристики розчинів ПВП визначали, вимірюючи в'язкість водних розчинів полімеру в діапазоні концентрацій 0,05–0,15 %, і в'язкість розчинів ПВП при додаванні відповідної кількості золю і ферменту за допомогою віскозиметра Оствальда (діаметр капіляра 0,73 мм).

Характеристичну в'язкість визначали з використанням графіка залежності приведеної в'язкості розчину полімеру від

його концентрації за відрізком, що відтинається екстрапольованою прямою на осі ординат.

Модифікацію ПВП проводили за розробленою методикою [9]. До 3,5 см<sup>3</sup> 7,7 % розчину ПВП додавали лимонну кислоту (38 мг в 1 см<sup>3</sup> дистильованої води) і 0,63 см<sup>3</sup> тріетиленгліколю. Після перемішування вводили 0,5 см<sup>3</sup> 25 % розчину аміаку й 1,45 см<sup>3</sup> золю ПКК. Імобілізацію тирозинази здійснювали, додаючи 15,5 мг ферменту до отриманого розчину, суміш виливали у форму, яку тримали відкритою до формування гідрогелю з 50 % вмістом води у плівці.

Визначення термостабільності ферментного препарату проводили, інкубуючи однакові за активністю проби вільної та іммобілізованої тирозинази в Na-фосфатному буферному розчині (0,05 моль/дм<sup>3</sup>, рН 6,5) при температурі 50 °С протягом 90 хв, з наступним визначенням фенолоксидазної активності. Константи термоінактивації знаходили за тангенсом кута нахилу прямої графіка залежності натурального логарифма величин залишкової активності препаратів тирозинази від часу методом лінійної регресії.

Ступінь біоконверсії фенолу визначали за його зникненням спектрофотометрично 4-аміноантипіриновим методом [10].

рН-Оптимальний фенолоксидазної активності вільної та іммобілізованої тирозинази знаходили, використовуючи однакові за активністю проби та буферні розчини з різними значеннями рН (4–10). Температурний оптимум вивчали в інтервалі 2–70 °С при рН 6,5 і концентрації субстрату 0,5 ммоль/дм<sup>3</sup>.

Окиснення фенолу (0,5–10,0 ммоль/дм<sup>3</sup>), що каталізується іммобілізованою тирозиназою (50–1000 од./см<sup>3</sup>), вивчали в реакторі періодичної дії при рН 6,5, температурі 25 °С протягом 1 год.

## Результати дослідження та їх обговорення

Із грибів *Agaricus bisporus* виділений частково очищений препарат тирозинази з виходом білка 0,67 мг/г грибів, вмістом міди 0,19 %, питомою активністю 500 од./мг білка·хв (за тирозином). Метод виділення модифікований нами додаванням полікапроаміду, який зв'язує продукти окиснення поліфенольних сполук (інгібітори тирозинази), що дозволило збільшити активність препарату втричі [7].

Перспективною матрицею для іммобілізації ферментів (лізоцим, лужна протеаза) [9] є високомолекулярний ПВП (М. м. 2 млн), модифікований золю ПКК. Отриманий полімерний гідрогелевий матеріал — орвано-неорганічний гібрид — продукт об'єднання кремнієвмісної сполуки й високомолекулярного ПВП у цілісну структуру. Створенню матриці сприяє утворення водневих зв'язків між киснем карбонільної групи лактамного кільця ПВП і воднем силанольної групи золю ПКК (підтвержене методом ІК-спектроскопії) [9].

У результаті іммобілізації тирозинази були отримані однорідні нерозчинні у воді гідрогелеві полімерні плівки з 80%-вим збереженням вихідної фенолоксидазної активності.

Для вивчення взаємодії ферменту з носієм були визначені віскозиметричні характеристики розчинів полімеру при додаванні тирозинази і золю ПКК. З даних, наведених у таблиці, випливає, що характеристична в'язкість полімеру в присутності тирозинази зростає, взаємодія трьох компонентів (ПВП-фермент-золь ПКК) приводить до ще більшого її підвищення. Певно, іммобілізація тирозинази здійснюється за рахунок невалентних взаємодій з макромолекулами носія, однак не виключе-

на можливість фізичного включення в структуру модифікованого ПВП.

Для оптимізації умов застосування отриманого іммобілізованого препарату тирозинази були вивчені його фізико-хімічні властивості. Виявлено, що рН-оптимум активності іммобілізованого ферменту не відрізняється від такого для вільного біокатализатора і становить 6,0–7,0, однак показано розширення рН-профілю активності тирозинази в область лужних значень, що свідчить про утворення більш сприятливого рН-мікрооточення ферменту в процесі іммобілізації.

При вивченні залежності активності тирозинази від температури виявлено, що термооптимум вільної та іммобілізованої форми тирозинази становить 40 °С (рис. 1).

Результати проведених досліджень свідчать про стабілізацію активності іммобілізованої тирозинази в умовах високої температури (к термоінактивації становили для вільного та іммобілізованого препарату 1,87 · 10<sup>-2</sup> і 0,49 · 10<sup>-2</sup> хв<sup>-1</sup> відповідно), що, найімовірніше, обумовлене обмеженням конформаційної рухливості глобули білка.

Імобілізація ферменту дозволяє багаторазово використовувати отриманий біокатализатор. У розроблених умовах у реакторі періодичної дії за допомогою отриманого препарату було здійснено кількісне окиснення

Таблиця  
Вплив тирозинази і золю полікремнієвої кислоти на характеристичну в'язкість полі-N-вінілпіролідону

Зразок	Характеристична в'язкість, ×10 <sup>2</sup> , см <sup>3</sup> /г
ПВП	2,31
ПВП + ТИР	2,53
ПВП + ТИР + SiO <sub>2</sub>	2,76

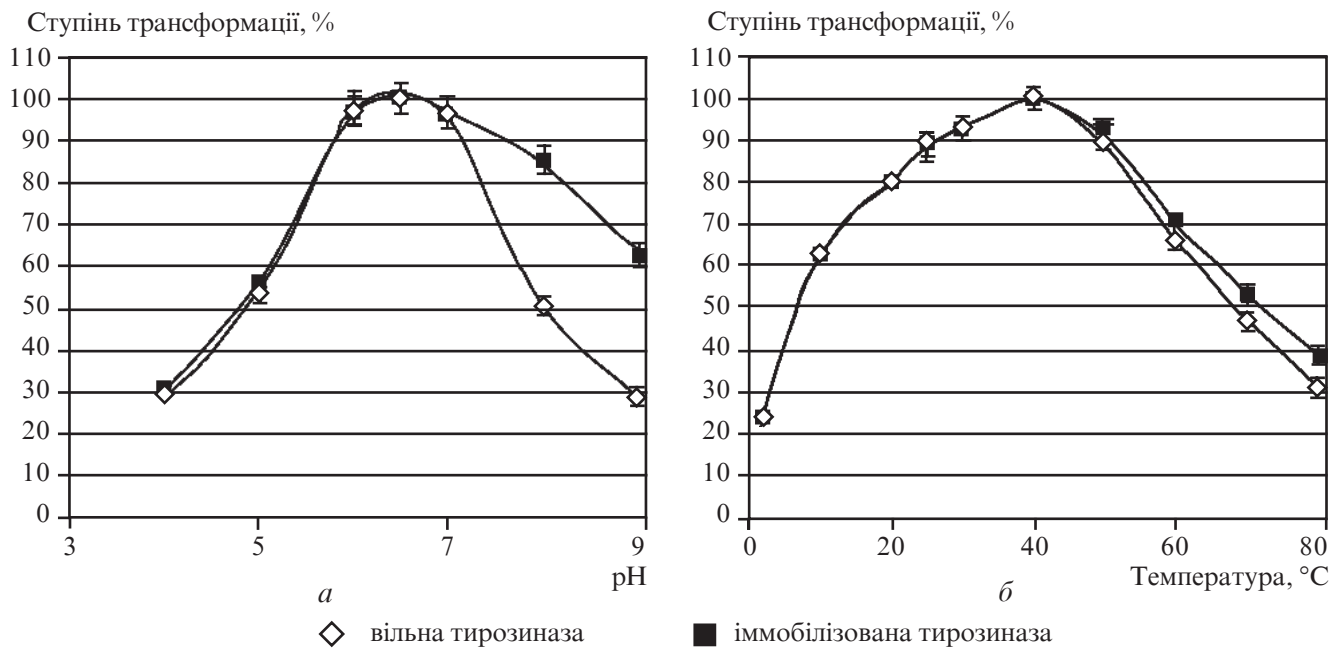


Рис. 1. Залежність активності вільного й іммобілізованого препаратів тирозинази від рН (а) і температури (б) інкубаційного середовища

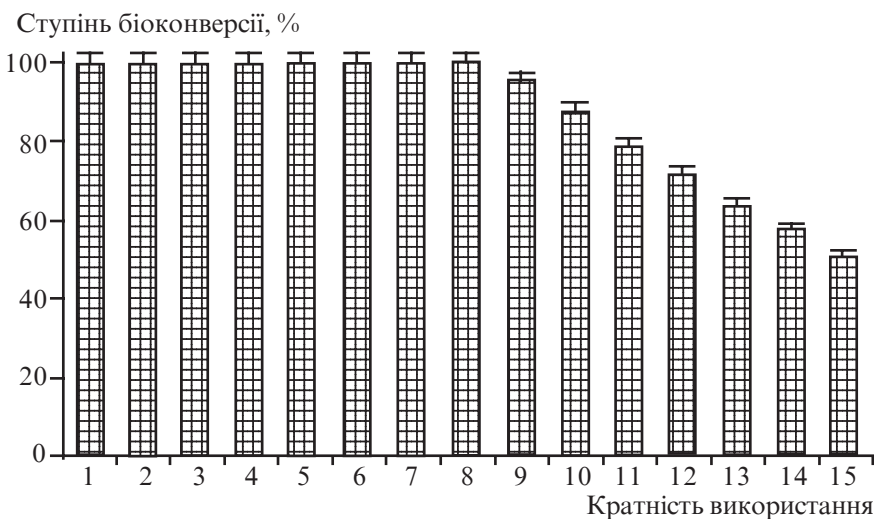


Рис. 2. Кратність використання тирозинази, іммобілізованої в модифікований ПВП для конверсії субстрату

фенолу (0,5–10 ммоль/дм<sup>3</sup>) протягом 8 циклів використання, а загальна кількість циклів зі збереженням високого ступеня трансформації субстрату досягає 15 (рис. 2).

Таким чином, розроблений спосіб одержання біокатализатора на основі тирозинази грибів *Agaricus bisporus*, іммобілізованої в полі-N-вінілпіролідон, модифікований золем ПМК, отриманий препарат характеризується підвищеною стабільністю в умовах високих темпера-

тур і можливістю багаторазового використання.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Fungal tyrosinases: new prospects in molecular characteristics, bioengineering and biotechnological applications* / S. Halaoui, M. Asther, J.-C. Sigoillot [et al.] // *J. Appl. Microbiol.* — 2006. — Vol. 100, N 2. — P. 219–232.
2. *Synthesis of the antioxidant hydroxytyrosol using tyrosinase as biocatalyst* / J. C. Espin, C. Soler-Rivas, E. Cantos [et al.] // *J. Agric. Food.* — 2001. — Т. 49, N 3. — P. 1187–1193.
3. *Seetharam G. L-DOPA production from tyrosinase immobilized on zeolite* / G. Seetharam, B. A. Saville

// *Enzym. Microb. Technol.* — 2002. — Vol. 31, N 6. — P. 747–753.

4. *Freire R. S. Electrochemical biosensor-based devices for continuous phenols monitoring in environmental matrices* / R. S. Freire, N. Durana, L. T. Kubota // *J. Braz. Chem. Soc.* — 2002. — Vol. 13, N 4. — P. 456–462.

5. *Ikehata K. Color and toxicity removal following tyrosinase-catalyzed oxidation of phenols* / K. Ikehata, J. Nicell // *Biotechnol. Prog.* — 2000. — Vol. 16, N 4. — P. 533–540.

6. *Application of laccase and tyrosinase (phenoloxidases) immobilized on different supports: a review* / N. Duran, M. A. Rosa, A. D'Annibale, L. Gianfreda // *Enzyme Microbial. Technol.* — 2002. — Vol. 31. — P. 907–931.

7. *Дослідження складу частково очищеного препарату тирозинази з грибів Agaricus bisporus* / І. І. Романовська, Ю. А. Шестеренко, О. В. Севастьянов, В. А. Топтіков // *Медицина хімія.* — 2008. — Т. 10, № 2. — С. 79–82.

8. *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.

9. *Романовская И. И. Иммобилизация щелочной протеазы и лизоцима в модифицированный поли-N-винилпирролидон* / И. И. Романовская, С. С. Декина, И. И. Пашкин // *Химико-фармацевтический журнал.* — 2009. — Т. 43, № 11. — С. 26–29.

10. *Коренман И. М. Фотометрический анализ. Методы определения органических соединений* / И. М. Коренман. — М.: Химия, 1975. — 368 с.

УДК 665.58.002.39(088.8)

І. І. Романовська, Ю. А. Шестеренко, О. В. Севастьянов  
ІММОБІЛІЗАЦІЯ ТИРОЗИНАЗИ В МОДИФІКОВАНИЙ ПОЛІ-N-ВІНІЛПІРОЛІДОН

На основі виділеної тирозинази грибів *Agaricus bisporus*, іммобілізованої в полі-N-вінілпіролідон, модифікований золев полікремнієвої кислоти, був отриманий біокатализатор, придатний для гетерогенного каталізу, з підвищеною стабільністю в умовах високих температур. У розроблених умовах (рН 6,5, температура 25 °С, час трансформації — 1 год, фенолоксидазна активність — 50–1000 ОД/см<sup>3</sup>) препарат каталізував повне окиснення субстрату в реакторі періодичної дії протягом 8 циклів, зі збереженням високого ступеня його трансформації в наступні 7 циклів.

**Ключові слова:** тирозиназа грибів, полі-N-вінілпіролідон, іммобілізація, біокатализатор.

UDC 665.58.002.39(088.8)

I. I. Romanovska, Yu. A. Shesterenko, O. V. Sevastyanov  
TYROSINASE IMMOBILIZATION IN MODIFIED POLY-N-VINYLPYRROLIDONE

Based on isolated *Agaricus bisporus* fungi tyrosinase, immobilized in poly-N-vinylpyrrolidone, modified by polysilicic acid sol, the biocatalyst was obtained, being suitable for heterogeneous catalysis, with increased stability at elevated temperature conditions. Under conditions developed (pH 6.5, temperature 25 °C, time of transformation — 1 h, phenoloxidase activity 50–1000 U/cm<sup>3</sup>) the preparation had catalyzed total substrate oxidation in batch reactor during 8 cycles with high level of its transformation retaining during the next 7 cycles.

**Key words:** fungi tyrosinase, poly-N-vinylpyrrolidone, immobilization, biocatalyst.

УДК 616.341-008.6-085.322+612.33.014-015.32.085.1

О. В. Сторчило, канд. біол. наук, доц.

## ОЦІНКА ВПЛИВУ СУМАРНОГО ЕКСТРАКТУ ПЛОДІВ РОЗТОРОПШІ ПЛЯМИСТОЇ НА АКТИВНІСТЬ ГЛЮКОЗНОЇ ТРАНСПОРТНОЇ СИСТЕМИ У ХРОНІЧНОМУ ЕКСПЕРИМЕНТІ *IN VIVO* НА ФУНКЦІОНУЮЧІЙ ДІЛЯНЦІ ТОНКОЇ КИШКИ ЩУРІВ

Одеський національний медичний університет

### Вступ

Внаслідок забруднення довкілля виникають зміни в обміні речовин в організмі людини, в її адаптаційних і регуляторних механізмах [1]. Для корекції цих порушень часто використовують фітопрепарати, серед яких усе більшу увагу приділяють розторопші плямистій [2–4]. Через високий вміст у плодах силімарину розторопша є основою для створення цілої низки гепатопротекторів, але її ефекти не обмежуються тільки мембранопротекторними властивостями цього компонента [2–4]. Тому виникла думка дослідити вплив сумарного екстракту розторопші, що містить як водо-, так і жиророзчинні активні компоненти, на функціональну активність тонкої кишки. Реперною для її оцінки є система транспорту глюкози, в оцінюванні активності якої вирішальну роль відіграє рівень методичного підходу: так, редуковані

системи дозволяють досліджувати механізми функціонування систем, які мало залежать від вищих рівнів регуляції організму, отже, вони надають уявлення про роботу базових, фундаментальних механізмів [5]. Але реальні умови існування організму передбачають тонку регуляцію його функцій. У цьому процесі беруть участь вищі рівні регуляції — нейрогуморальна й ендокринна системи. Оцінити їх внесок у регуляцію функціональної активності тонкої кишки можливо тільки за умов цілісного організму *in vivo*. Нами було розроблено оригінальну методику формування ділянок тонкої кишки, що безпосередньо включена до системи травлення і зберігає іннервацію, кровопостачання та пасаж хімуса і дозволяє досліджувати функціональну активність тонкої кишки у хронічному експерименті на ненаркотизованих тваринах за умов відсутності операційної травми і стресу [6–7].

Раніше нами було показано вплив сумарного екстракту розторопші та його окремих фракцій (водо- та жиророзчинної) на транспорт глюкози в тонкій кишці щурів за умов *in vitro* [8]. З'ясувалося, що для кожної фракції є характерними власні ефекти на глюкозну транспортну систему. Але найкращий нормалізуючий і стабілізуючий вплив на її роботу справляв саме сумарний екстракт, який містить як водо-, так і жиророзчинні компоненти [8]. Тому метою роботи стало визначення впливу сумарного екстракту розторопші на активність системи транспорту глюкози в функціонуючій ділянці тонкої кишки щурів у хронічному експерименті *in vivo*.

### Матеріали та методи дослідження

Експерименти проведено на щурах-самцях породи Вістар масою 170–180 г, що утримувалися на стандартному раціоні



віварію і були позбавлені їжі протягом 18–24 год перед експериментом. Внаслідок оперативного втручання з тонкої кишки утворювали 2 У-подібних співустя шляхом формування 2 анастомозів за принципом «кінець у бік» і виводили вільні кінці кишки («живі» фістули) у бік тварини, де фіксували їх за допомогою стандартних металевих фістул (рис. 1). З урахуванням «живих» фістул довжина досліджуваної ділянки становила 10 см. На 4–5-ту добу після операції тварину перфузували за допомогою перфузійного насоса “Zalimp” (Польща) (швидкість перфузії — 0,4–0,6 мл/хв). Як контрольний перфузійний розчин використовували 25 ммоль/л розчин глюкози на розчині Рінгера і 25 ммоль/л розчин глюкози на розчині Рінгера, який містив сумарний екстракт плодів розторопші. Сумарний екстракт розторопші є висушений при кімнатній температурі водно-спиртовий екстракт мелених плодів розторопші виробництва НВ ТОВ «Житомир-біопродукт» (3 г плодів + 10 мл дистильованої води + 20 мл етилового спирту), потім розведений у розчині Рінгера (10 мл екстракту висушували і заливали 100 мл розчину Рінгера). До отриманого розчину додавали глюкозу. Для контролю можливого розбавлення перфузійного розчину рідинами травного тракту (слина, шлунковий, кишковий і панкреатичний соки, жовч) до нього додавали невсмоктувальний маркер — ПЕГ-400. Концентрацію глюкози визначали за методом [9] колориметрично на КФК-2МП,  $\lambda=625$  нм. Концентрацію ПЕГ визначали за модифікованим методом [10] колориметрично на КФК-2МП,  $\lambda=465$  нм. Статистичну обробку отриманих даних проводили за програмою “Primer Biostatistics”.

#### Результати дослідження та їх обговорення

На рис. 2 наведено динаміку всмоктування глюкози за відсутності та у присутності сумарного екстракту розторопші.

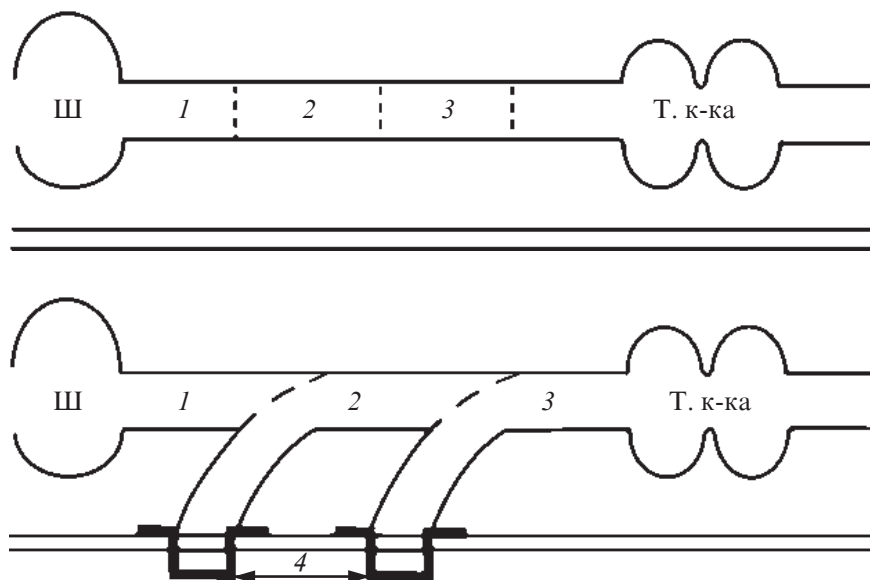


Рис. 1. Схема формування функціонуєчої ділянки тонкої кишки щурів: Ш — шлунок; Т. к-ка — товста кишка; 1–3 — ділянки тонкої кишки; 2 — функціонуєча ділянка тонкої кишки; 4 — металеві фістульні трубки

Показано, що присутність у перфузійному розчині сумарного екстракту розторопші на 40 % гальмує швидкість всмоктування глюкози в тонкій кишці: у

середньому за годину перфузії ( $7,62 \pm 0,26$ ) проти ( $12,72 \pm 0,13$ ) мкмоль/л у контролі (за відсутності розторопші) ( $p < 0,001$ ). Це не може бути пояс-

Швидкість всмоктування, мкмоль/л

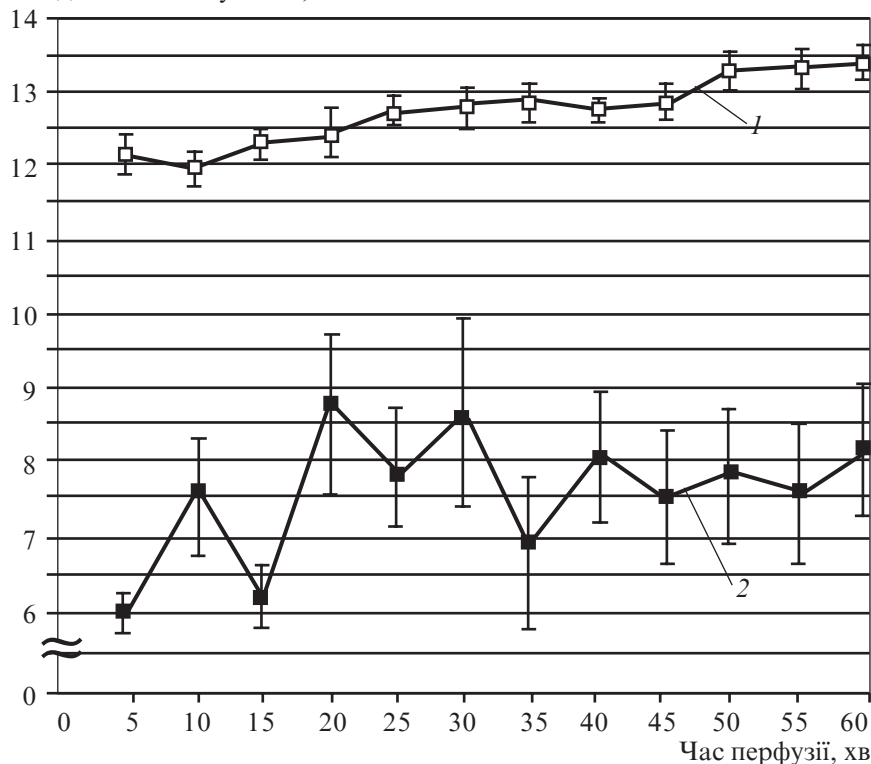


Рис. 2. Швидкість всмоктування глюкози з її 25 ммоль/л розчину за відсутності (1) та в присутності сумарного екстракту розторопші в функціонуєчій ділянці тонкої кишки щурів у хронічному експерименті in vivo за відсутності наркозу, операційної травми і стресу

нено розбавленням перфузійного розчину травними соками, оскільки концентрація ПЕГ у відтікаючому перфузаті не тільки не є меншою, ніж у вихідному перфузійному розчині, а, навпаки, підвищується через концентрування розчину. Цей результат добре узгоджується з даними, що були отримані нами раніше [11]. Не такий суттєвий, як *in vivo*, гальмівний вплив розторопші на транспорт глюкози було зафіксовано також в експериментах *in vitro* на інтактних тваринах [8]. Вочевидь, гальмівний ефект розторопші на транспорт глюкози сприяє обмеженню пулу глюкози в крові і, таким чином, зменшує навантаження на підшлункову залозу. Це знаходить підтвердження в численних дослідженнях на різних методичних рівнях [3; 12]. На основі результатів цих досліджень плоди розторопші широко використовують як гіпоглікемічний засіб у профілактиці та навіть терапії цукрового діабету [3; 12; 13]. Привертає увагу той факт, що з цією метою використовують не патентовані фармпрепарати на основі розторопші, а саме цільні плоди, тобто суму всіх діючих складових. Відомо, що ціле не є проста сума його складових, тому ймовірно, що подібний ефект спричинено кількома (або усіма) компонентами сумарного екстракту, які, можливо, утворюють біологічно активні комплекси з більш природними зв'язками, ніж у препаратах, які містять 1 або 2 компоненти плодів розторопші.

Отже, сумарний екстракт плодів розторопші, що містить як водо-, так і жиророзчинні компоненти, за умов хронічного експерименту *in vivo* сприяє вірогідному гальмуванню транспорту глюкози в кров. Це обмежує надходження її до крові і, таким чином, може сприяти полегшенню глікемічного стану у

хворих на цукровий діабет, ожиріння, атеросклероз та інші хвороби метаболізму.

### Висновки

У хронічному експерименті за умов відсутності стресу й операційної травми показано вірогідне (40 %) гальмування транспорту глюкози в функціонуючій ділянці тонкої кишки ненаркотизованих щурів у присутності сумарного екстракту плодів розторопші. Це не може бути пояснено розбавленням перфузійного розчину травними соками розташованих вище відділів шлунково-кишкового тракту, оскільки супроводжується, навпаки, всмоктуванням із нього води. Отримані дані можуть бути використані при розробці заходів лікування хворих на метаболічні хвороби для поліпшення їх глікемічного стану.

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Исследование БАД с антиоксидантной активностью* / Т. В. Вахтерова, С. Г. Сбоева, О. Н. Давыдова, И. Н. Бардин-Денисов // Фармация. — 2005. — № 2. — С. 46–48.
2. *L. Silybum marianum in vitro-flavonolignan production* / L. Tůmová, J. Řimáková, J. Tůma, J. Dušek // PLANT SOIL ENVIRON. — 2006. — Vol. 52, N 10. — P. 454–458.
3. *Tamayo C. Review of clinical trials evaluating safety and efficacy of milk thistle (Silybum marianum [L.] Gaertn.)* / C. Tamayo, S. Diamond // Integr Cancer Ther. — 2007. — Vol. 6, N 2. — P. 146–157.
4. *Silymarin, the antioxidant component of Silybum marianum, prevents sepsis-induced acute lung and brain injury* / H. Z. Toklu, A. T. Tunalı, A. Velioglu-Ogunc [et al.] // J. Surg Res. — 2008. — Vol. 145, N 2. — P. 214–222.
5. *Сторчило О. В. Гидролиз и всасывание углеводов в изолированном и функционирующем участках тонкой кишки крыс в хронических опытах* / О. В. Сторчило, Э. Г. Гурман, А. М. Уголев // Докл. АН СССР. — 1989. — Т. 305, № 3. — С. 758–763.
6. *Сторчило О. В. Спосіб визначення засвоєння живильної суміші в хронічному експерименті in vivo*

/ О. В. Сторчило // Патент України на винахід № 77500. — (51) МПК (2006). — G09B 23/28 (2006/01). — G01N 33/50.

7. *Декларац. патент на корисну модель*. — (11) 6516. — (51) 7 A61B17/00. Спосіб формування ділянки кишки для дослідження її функцій в хронічному експерименті *in vivo* за О. В. Сторчило / О. В. Сторчило. — (46) 16.05.2005. Бюл. № 5.

8. *Сторчило О. В. Модифікація жовчю впливу рослинних екстрактів на транспорт вуглеводів у нащадків опромінених тварин* / О. В. Сторчило, О. А. Багірова // Одеський медичний журнал. — 2008. — Т. 106, № 2. — С. 13–18.

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

10. *Malawer S. J. An improved turbidimetric analysis of polyethylene glycol utilizing an emulsifier* / S. J. Malawer, D. W. Powell // Gastroenterology. — 1967. — Vol. 53, N 2. — P. 250–256.

11. *Сторчило О. В. Характеристика изолированного и неизолированного участка тонкой кишки в хронических экспериментах* / Э. Г. Гурман, О. В. Сторчило // Физиол. журн. им. И. И. Сеченова (Sechenov Physiological Journal). — 1996. — Т. 28, № 2. — С. 103–109.

12. *Hussain S. A. Silymarin as an adjunct to glibenclamide therapy improves long-term and postprandial glycemic control and body mass index in type 2 diabetes* / S. A. Hussain // J. Med. Food. — 2007. — Vol. 10, N 3. — P. 543–547.

13. *The efficacy of Silybum marianum (L.) Gaertn. (silymarin) in the treatment of type II diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial* / H. F. Huseini, B. Larijani, R. Heshmat [et al.] // Phytotherapy Results. — 2006. — Vol. 20, N 12. — P. 1036–1039.

ОЦІНКА ВПЛИВУ СУМАРНОГО ЕКСТРАКТУ ПЛОДІВ РОЗТОРОПШІ ПЛЯМИСТОЇ НА АКТИВНІСТЬ ГЛЮКОЗНОЇ ТРАНСПОРТНОЇ СИСТЕМИ У ХРОНІЧНОМУ ЕКСПЕРИМЕНТІ *IN VIVO* НА ФУНКЦІОНУЮЧІЙ ДІЛЯНЦІ ТОНКОЇ КИШКИ ЩУРІВ

Метою роботи стало вивчення впливу сумарного екстракту плодів розторопші, що містить як водо-, так і жиророзчинні компоненти, на транспорт глюкози у функціонуючій ділянці кишки, яка зберігає іннервацію, водопостачання і пасаж хімуса, у хронічному експерименті *in vivo* за відсутності операційної травми, наркозу і стресу.

Показано вірогідне гальмування транспорту глюкози у функціонуючій ділянці кишки на 40 % у присутності сумарного екстракту розторопші. Отримані дані можуть бути використані при розробці методів лікування пацієнтів з метаболічними хворобами для поліпшення їх глікемічного стану.

**Ключові слова:** розторопша, транспорт глюкози, функціонуюча ділянка тонкої кишки.

ESTIMATION OF THE EFFECT OF MILK THISTLE FRUITS SUMMARY EXTRACT ON THE ACTIVITY OF GLUCOSE TRANSPORT SYSTEME IN THE CHRONIC EXPERIMENT *IN VIVO* ON THE FUNCTIONING FRAGMENT OF THE RATS' SMALL INTESTINE

The goal was to investigate the effects of the milk thistle fruits summary extract on the glucose transport in the functioning fragment of the small intestine, which has normal innervation, blood circulation and passage of chyme in the chronic experiment *in vivo* under the absence of the narcosis, trauma and stress.

The reliable inhibition of glucose transport in the functioning part of the small intestine by 40% in the presence of the milk thistle fruits summary extract is shown. These data can be used for the development of methods of treatment for the patients with metabolic diseases for the improvement of their glycemic state.

**Key words:** milk thistle fruits, glucose transport, functioning fragment of small intestine.

#### УДК 616.13-018.74

О. О. Тарабрін, *д-р мед. наук, проф.*,  
О. В. Петелкакі,  
С. С. Щербаков,  
Д. Г. Гавріченко

## ВПЛИВ ПОЄДНАНОГО ЗАСТОСУВАННЯ L-АРГІНІНУ ТА ПЕНТОКСИФІЛІНУ НА ПРОЯВИ МОДЕЛЬОВАНОГО СУБАРАХНОЇДАЛЬНОГО КРОВОВИЛИВУ У ЩУРІВ

*Одеський національний медичний університет*

Субарахноідальний крововилив (САК) — тяжке захворювання, яке супроводжується різними неврологічними розладами та значною летальністю. Так, летальний кінець спостерігається у близько 50 % хворих, а у 30 % хворих, що одужали, наявні тяжкі дефекти нервової системи. Багато експериментальних і клінічних свідчень указують на значення окиснювального стресу в механізмах формування гострого ушкодження тканини головного мозку, а також у виникненні та розвитку церебрального вазоспазму як патогенетичних елементів формування наслідків САК [1; 2; 6]. Джерелами утворення вільних радикалів є надмірне їх надходження в результаті порушення мітохондріального дихального ланцюжка, а також

позаклітинний гемоглобін [6]. Експериментальні дослідження свідчать про зв'язок продукції вільних радикалів та апоптозу нейронів, а також ендотеліальних клітин, підвищення проникності гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ) і змін реактивності судин по відношенню до судинозвужувальних факторів за умов моделювання САК. Доцільним є вивчення одночасного коригуючого впливу на функцію ендотеліоцитів і продукцію прозапальних цитокінів, що до останнього часу не проводилося.

**Мета** цього дослідження — вивчення особливостей перебігу експериментальної моделі САК у щурів за умов застосування L-аргініну, який стимулює продукцію оксиду азоту, та пентоксифіліну (ПТФ), що знижує продукцію прозапаль-

них цитокінів і має антиоксидантні властивості [8].

#### Матеріали та методи дослідження

Експерименти проведені за умов гострого дослідження на щурах-самцях лінії Вістар масою 180–250 г. Під кетаміновим наркозом (100,0 мг/кг, в/чер) відтворювали модель САК — стереотаксично вводили автокров у тім'яно-скроневу зону обох півкуль (150 мкл) за координатами (AP = 2,7; L = 3,5; H = 5,7) [7], а після завершення мікроін'єкцій і герметизації отворів у черепі у велику цистерну мозку вводили 0,3 мл автокрові [10].

На шосту годину від моменту введення автокрові щурів спостерігали на відкритій площадці, визначаючи кількість тварин, які зберігали верти-



**Динаміка порушень пози та летальності щурів  
за різних умов фармакологічної корекції  
проявів субарахноїдального крововиливу**

Група тварин	Кількість щурів	Час від моменту відтворення САК, год				
		6	12	24	48	72
Контроль	15	9/1	7/3	5/6	4/7	3/11
L-аргінін + ПТФ (200,0 мг/кг + 25,0 мг/кг)	12	11*/0*	10*/1*	7*/2*	6*/5	6*/5*
L-аргінін (500 мг/кг, в/чер)	10	6/2*	5/3	3/4	2/6	2/7
L-аргінін (200 мг/кг, в/чер)	9	7*/1	5/1*	4/3	2/4	1/5*
ПТФ (25,0 мг/кг)	10	6/1	5/2	4/3	3/4	1/6
ПТФ (50,0 мг/кг)	10	7/1	6*/2	4/4	4/5	2/7

*Примітка.* Чисельник — кількість тварин, які зберігають вертикальне положення тіла; знаменник — кількість тварин, які загинули; \* —  $P < 0,05$  (Kruskal–Wallis).

кальну позу, їхню больову чутливість, тривалість утримування незручного положення на спині чи боці, а також летальність. Больові реакції у тварин вимірювали кількісно за чотирибальною шкалою в пробі стиснення кінчика хвоста корнцангом [5]: 0 балів — без реакції; 1 бал — у відповідь на подразник виникає вокалізація та/чи короткочасна локомоція; 2 бали — тварина повертається в бік дії подразника; 3 бали — тварина локалізує джерело болю, накидається на корнцанг, намагається звільнитися.

L-аргінін застосовували дозами 200 та 500 мг/кг, в/чер, ПТФ — 25,0 та 50,0 мг/кг (препарати фірми “Sigma-Aldrich”, Німеччина).

Через 24 год від моменту відтворення САК здійснювали евтаназію тварин, а мозок перфузували фізіологічним розчином, після чого перфузію проводили за допомогою розчину формальдегіду (4,0 %). Тканину мозку фіксували в 4,0%-му розчині формальдегіду протягом трьох діб. Зрізи тканини мозку забарвлювали за допомогою гематоксиліну й еозину.

Щурам контрольної групи внутрішньочеревинно застосовували 0,9%-й фізіологічний розчин NaCl.

Результати досліджень обробляли статистично за допомогою загальноприйнятих у медико-біологічних дослідженнях критеріїв.

#### Результати дослідження та їх обговорення

Через 6,0 год від моменту відтворення проявів САК виникали порушення пози у 5 (33,3 %) щурів, у 1 (6,7 %) щура спостерігався летальний кінець (таблиця). Через 12,0 год втрата вертикального положення фіксувалася у 5 (33,3 %) щурів, а летальний кінець — у 20,0 % тварин. Через одну добу вертикальне положення зберігалось у 33,3 % щурів, тоді як летальність була 40,0 % (див. таблицю). Подальша динаміка пов'язана зі зменшенням кількості тварин, які утримували вертикальне положен-

ня, та зростанням показника летальності: наприкінці спостереження (3 доби від моменту відтворення САК) у вертикальному положенні знаходилися 20,0 % щурів, а летальність становила 73,3 % (див. таблицю).

Відтворення САК за умов застосування ПТФ різними дозами (25,0 та 50,0 мг/кг, в/чер) засвідчило, що через 6 год від моменту виникнення САК вертикальне положення утримували відповідно 60 і 70 % експериментальних тварин, а летальність у групах дорівнювала 10,0 %, що не відрізнялося від показників групи контролю ( $P > 0,05$ ) (див. таблицю). Через 12 год у групі із застосуванням ПТФ вертикальне положення зберігалось у вірогідно більшої кількості експериментальних тварин (60,0 %,  $P < 0,05$ ). Через 1 добу від моменту відтворення САК вертикальне положення щурів у обох групах зберігалось у 40,0 %, тоді як летальність становила відповідно 30,0 і 40,0 % ( $P > 0,05$ ) (див. таблицю). Через 3 доби від моменту відтворення САК вертикальна поза у щурів із застосуванням ПТФ дозами 25,0 та 50,0 мг/кг зберігалася відповідно у 1 та 2 щурів (10,0 та 20,0 %), а летальність дорівнювала відповідно 60,0 і 70,0 % тварин ( $P > 0,05$ ) (див. таблицю).

На фоні застосування L-аргініну дозою 200,0 мг/кг через

6 год від моменту відтворення САК вертикальне положення зберігали 77,8 % експериментальних тварин ( $P < 0,05$ ), а летальність була 11,1 % ( $P > 0,05$ ) (див. таблицю). Через 12 год у групі летальність становила 11,1 %, тобто була вірогідно меншою від такої у групі контролю ( $P < 0,05$ ). Через 24 год відповідні показники дорівнювали 44,4 і 33,3 % ( $P > 0,05$ ) (див. таблицю). Наприкінці спостереження (72 год від моменту виникнення САК) летальність становила 55,6 %, що було менше, ніж у групі контролю ( $P < 0,05$ ) (див. таблицю). Застосування L-аргініну більшою дозою (500,0 мг/кг, в/чер) супроводжувалося порушенням пози тварин у термін 6 год від моменту індукції САК у 20,0 %, а летальний кінець — у 20,0 % тварин, що було більше, ніж у групі контролю ( $P < 0,05$ ). Через 24 год відповідні показники дорівнювали 30,0 % ( $P > 0,05$ ). Через 3 доби від моменту відтворення САК летальність у групі становила 70,0 % ( $P > 0,05$ ) (див. таблицю).

Відтворення САК за умов застосування L-аргініну та ПТФ нижчими досліджуваними дозами (200,0 та 25,0 мг/кг) супроводжувалося виникненням порушень вертикального положення у 2 (16,7 %) тварин за відсутності летального кінця ( $P < 0,05$ ), що було менше порівняно з відповідними показ-

никами у групі контролю (див. таблицю). Подібні вірогідні відмінності між групами за досліджуваними показниками зберігалися до кінця спостереження за винятком дводобового терміну, коли показники летальності між групами не відрізнялися ( $P>0,05$ ) (див. таблицю).

У щурів із модельованим САК через 6 год виразність больових реакцій була значно зниженою. Так, у цей термін щури не могли локалізувати джерело больових відчуттів і реагували вокалізацією та незначними локомоторними актами у відповідь на защемлення кінчика хвоста корнцангом (0–1 бал). У групі щурів, яким застосовували ПТФ дозою 25,0 мг/кг, середня виразність больових реакцій була вищою від такої в групі щурів із САК на 37,3 % ( $P<0,05$ ) (рис. 1). За цих умов у відповідь на защемлення корнцангом кінчика хвоста щури демонстрували здатність повертання у бік защемлення, але не могли локалізувати джерело болю. На фоні введення L-аргініну (100,0 мг/кг, в/чер) середня виразність больових реакцій у щурів перевищувала таку в групі контролю на 52,4 % ( $P<0,05$ ). За цих умов 4 із 11 щурів були здатні чітко локалізувати джерело болю. За умови одночасного застосування препаратів тими самими дозами більшість (7 із 12) експериментальних тварин і САК локалізували джерело болю, активно намагалися звільнити кінчик хвоста, виразність больових реакцій становила ( $2,6 \pm 0,4$ ) бала і була в 3,27 рази більшою від такої в групі контролю ( $P<0,05$ ) (див. рис. 1).

Через 24 год від моменту відтворення САК у 4 із 9 щурів больові реакції були відсутні, у решти щурів у відповідь на защемлення хвоста спостерігалася вокалізація та незначні локомоції. Середня тяжкість больових реакцій була ( $0,55 \pm 0,20$ ) бала, що на 31,2 % менше, ніж у щурів через 6 год від моменту відтворення САК ( $P<0,05$ ). Самостійне застосування L-аргініну (100,0 мг/кг) та ПТФ (25,0 мг/кг) не зміню-

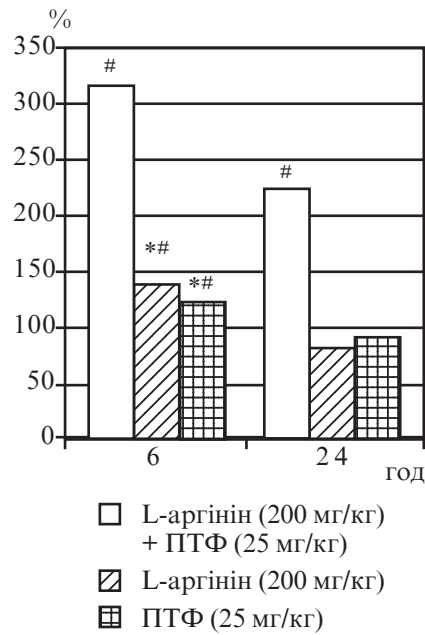
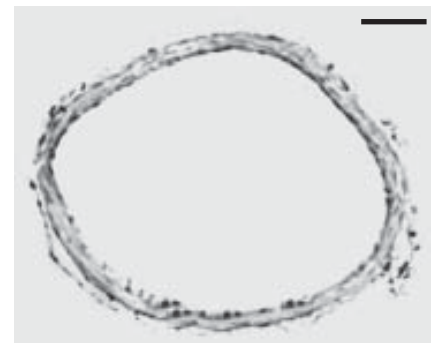


Рис. 1. Динаміка больової чутливості щурів із САК за умов застосування L-аргініну та пентоксифіліну: за віссю абсцис — час від моменту відтворення моделі САК; за віссю ординат — досліджувані показники у процентах по відношенню до таких у групі контролю (щури із САК за відсутності лікування), прийняті за 100 %; # —  $P<0,05$  порівняно з групою контролю; \* —  $P<0,05$  порівняно з групою щурів із поєднаним застосуванням препаратів (ANOVA + Newman-Keuls тест)

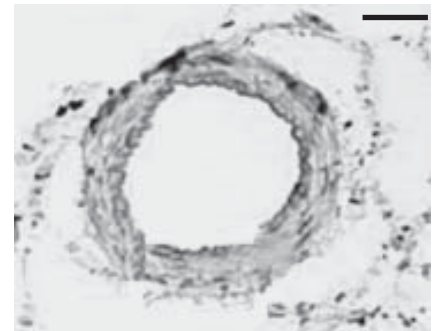
вало виразності больових реакцій, тоді як при комбінованому застосуванні препаратів 7 із 9 щурів демонстрували здатність повертатися у бік знаходження больового чинника, середня виразність больових реакцій була в 1,85 рази вищою, ніж у групі контролю ( $P<0,05$ ) (див. рис. 1).

Гістологічні дослідження засвідчили, що через 24 год від моменту відтворення САК середній діаметр базиліарних артерій мозку в групі контролю (хибно відтворений САК) становив ( $145,2 \pm 3,3$ ) мкм; у групі з відтворенням САК — ( $78,2 \pm 2,3$ ) мкм, а в групі із САК та застосованим лікуванням — ( $121,0 \pm 3,1$ ) мкм відповідно. За цих умов товщина стінки артерії в групах дорівнювала відповідно ( $11,5 \pm 0,8$ ), ( $16,7 \pm 1,2$ ) та ( $13,3 \pm 0,6$ ) мкм (рис. 2).

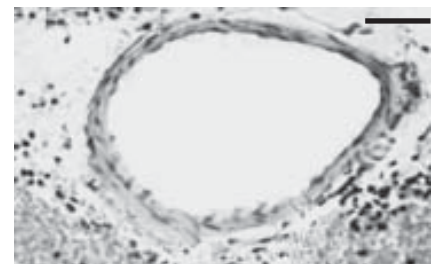
Таким чином, отримані результати свідчать, що за умо-



а



б



в

Рис. 2. Морфологічні особливості базиліарних артерій у щурів із модельованим САК: а — інтактна тварина із внутрішньоцистернальним і внутрішньомозковим застосуванням фізіологічного розчину NaCl; б — 24 год від моменту моделювання САК; в — 24 год від моменту моделювання САК і застосування L-аргініну (200,0 мг/кг, в/чер) та ПТФ (25,0 мг/кг, в/чер). Забарвлення гематоксиліном та еозином. Горизонтальна риска у правому верхньому куті — 20 мкм.

ви поєданого застосування ПТФ і L-аргініну спостерігається потенційований коригуючий ефект щодо порушень, спричинених субарахноїдальним виливом крові. Причому, зважаючи на роль гуморальних факторів — похідних компонентів крові, комбіноване застосування препаратів зменшувало як поведінкові порушення, летальність тварин, від-

новлювало больову чутливість, так і запобігало проявам вазоспазму, який є неодмінним патогенетичним елементом виникнення САК [3; 4].

Отримані нами результати збігаються з результатами інших авторів, зокрема [3], які використовували аргінін із розрахунку 500 мг/кг і довели значене зменшення пошкодження нейронів за умов моделювання САК у щурів. Заслужує на увагу факт потенціювання впливу аргініну за рахунок застосування ПТФ — препарату, здатного викликати антиоксидантні ефекти, покращувати реологічні властивості крові, а також знижувати рівень прозапальних цитокінів у тканинах [10]. Останнє, на наш погляд, може мати вирішальне значення у формуванні потенційованого позитивного терапевтичного впливу щодо ефектів аргініну, оскільки прозапальні цитокіни відіграють важливу патогенетичну роль при САК [9]. Можлива також роль антиоксидантних впливів ПТФ, оскільки подібні механізми розглядаються як важливі при здійсненні терапевтичного впливу мелатоніну при експериментальному відтворенні САК [4]. Крім того, антиоксидантні — як прямі, так і опосередковані за рахунок зниження вивільнення прозапальних цитокінів — ефекти ПТФ також можуть зменшувати ризик впливу вільних радикалів, які утворюють-

ся за рахунок надмірної активності індуцельної синтази оксиду азоту, що відбувається за умов відтворення САК [1].

### Висновки

1. Застосування L-аргініну та ПТФ дозозалежним чином запобігає порушенням поведінки та виникненню летального кінця у щурів із модельованим САК. Протективні ефекти мають тимчасовий характер і спостерігаються переважно в терміни 6–12 год від моменту відтворення моделі захворювання.

2. Поєднане застосування L-аргініну та ПТФ викликає потенційований протективний ефект щодо САК-індукованих порушень поведінки, больової чутливості та летальності тварин, запобігає формуванню вазоспазму. Позитивний вплив поєданого застосування препаратів спостерігається протягом 72 год від моменту їх застосування.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Завгородняя А. Н. Эндотелиальные механизмы патогенеза цереброваскулярной патологии / А. Н. Завгородняя, В. А. Малахов // Украинский медицинский часопис. — 2006. — № 2 (52). — С. 32–39.
2. Дисфункции эндотелия. Патогенетическое значение и методы коррекции / под ред. Н. Н. Петрищева. — СПб. : ИИЦ ВМА, 2007. — 296 с.
3. L-arginine improves cerebral blood perfusion and vasomotion of microvessels following subarachnoid hemorrhage in rats / B. Sun, S. Zhang,

Z. Xia [et al.] // Clinical Hemorheology and Microcirculation. — 2003. — Vol. 29, N 3–4. — P. 391–400.

4. Melatonin ameliorates cerebral vasospasm after experimental subarachnoidal haemorrhage correcting imbalance of nitric oxide levels in rats / M. A. Aladag, Y. Turkoz, H. Parlakpinar [et al.] // Neurochem. Res. — 2009. — Vol. 39, N 11. — P. 1935–1944.

5. Myslobodsky M. Convulsant specific architecture of the postictal behaviour syndrome in the rats / M. Myslobodsky, O. Kofman, M. Mintz // Epilepsia. — 1981. — Vol. 22, N 5. — P. 559–568.

6. Ayer R. E. Oxidative stress in subarachnoid haemorrhage: significance in acute brain injury and vasospasm / R. E. Ayer, J. H. Zhang // Acta Neurochirurgia Supplementum. — 2008. — Vol. 104. — P. 33–41.

7. Paxinos G. The rat brain in stereotaxic coordinates / G. Paxinos, C. Watson. — Sydney : Academic Press Inc., 1998.

8. Pentoxifylline and propentofylline are inhibitors of TNF-alpha release in monocytes activated by advanced glycation endproducts / I. Meiners, S. Hauschildt, K. Nieber, G. Munch // J. Neural. Transm. — 2004. — Vol. 111, N 3. — P. 441–447.

9. Role of interleukin-1 $\beta$  in early brain injury after subarachnoid hemorrhage in mice / T. Sozen, R. Tsuchiama, Y. Hasegawa [et al.] // Stroke. — 2009. — Vol. 40. — P. 2519–2525.

10. The effects of resveratrol on vasospasm after experimental subarachnoidal hemorrhage in rats / A. Karagölan, O. Akdemir, S. Barut [et al.] // Surg. Neurol. — 2008. — Vol. 70, N 4. — P. 337–343.

УДК 616.13-018.74

О. О. Тарабрін, О. В. Петелкакі, С. С. Щербаков, Д. Г. Гавриченко

### ВПЛИВ ПОЄДНАНОГО ЗАСТОСУВАННЯ L-АРГІНІНУ ТА ПЕНТОКСИФІЛІНУ НА ПРОЯВИ МОДЕЛЬОВАНОГО СУБАРАХНОЇДАЛЬНОГО КРОВОВИЛИВУ У ЩУРІВ

На моделі субарахноїдальної кровотечі (САК), яку було відтворено внутрішньомозковим і внутрішньоцистеральним застосуванням автокрові у щурів, встановлено, що поєднане використання L-аргініну (200,0 мг/кг) та ПТФ (25,0 мг/кг) викликає потенційований протективний ефект щодо САК-індукованих порушень поведінки, больової чутливості та летальності тварин, запобігає формуванню вазоспазму. Позитивний вплив поєданого застосування препаратів спостерігається протягом 72 год від моменту їх застосування.

**Ключові слова:** субарахноїдальний крововилив, L-аргінін, оксид азоту, пентоксифілін.

UDC 616.13-018.74

О. О. Tarabrin, O. V. Petelkaki, S. S. Shcherbakov, D. G. Gavrichenko

### THE INFLUENCE OF L-ARGININ AND PENTOXIFYLLIN ON MODELLED SUBARACHNOIDAL BLEEDING IN RATS

It was established that combined administration of L-arginin (200.0 mg/kg, i. p.) and pentoxifyllin (PTPh) (25.0 mg/kg, i. p.) exerted potentiated protective effect upon behavioral disturbances, pain perception deteriorations and lethality as well as upon vasospasm on the model of subarachnoidal bleeding (SAB), which was induced via intracerebral and intracisternal administration of autoblood in rats. Positive therapeutic effect of combined usage of drugs was observed during 72 h from the moment of their administration.

**Key words:** subarachnoidal bleeding, L-arginin, nitrogen oxide, pentoxifyllin.



## ХІМАЗА, ТОНІН І КАЛЬПАЇНИ ЗА УМОВ ПРИРОДНОЇ ГІБЕРНАЦІЇ У ХОМ'ЯКІВ

ДУ «Інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», Харків,

\*Інститут проблем кріобіології та кріомедицини НАН України, Харків

Зимова сплячка, або природна гібернація (ПГ), тварин характеризується зниженням метаболізму, потреби в кисні та різким уповільненням серцевого ритму, що розглядають як елементи адаптаційного механізму управління вегетативним балансом усього організму [1]. Важливу роль у підтримці гомеостазу організму відіграють протеолітичні ферменти. Особливий інтерес становлять вивчення ферментів, які беруть участь у реалізації скоротливої функції міокарда, вазоактивних процесів.

Один із найпотужніших вазоконстрикторів ангіотензин II (АII) утворюється як з ангіотензину I (АI) за допомогою ангіотензин-перетворюючого ферменту, так і альтернативними шляхами з АI за участі хімази, тканинного активатора плазміногену (ТАП), катепсину G, тоніну або з ангіотензиногену за участі ТАП, катепсину G, тоніну.

Дослідження активності хімази, тоніну у дорослих хом'яків-самців за умов штучного гіпометаболічного стану (ШГМС) дозволило виявити різнонаправлені та тканиноспецифічні їх зміни [2]. Зменшення активності тоніну спостерігали в тканинах головного мозку, легень, серця, печінки, нирок, що обумовлювали його витрачанням і пов'язували зі зменшенням інтенсивності синтезу білка, пригніченням протеолізу, ефектом зниження температури тіла. Зрос-

тання активності хімази спостерігали в печінці та пов'язували з її синтезом або вивільненням, що може сприяти підвищенню її активності в нирках, де хімаза у хом'яків здатна брати участь в утворенні АII з АI. Ці зміни частково нормалізуються через 2 год перебування тварин у нормальних температурних умовах, тобто на ранньому етапі відновлення організму після ПГ.

Регуляція життєво важливих клітинних функцій, різноманітний спектр процесів клітинного метаболізму залежать від нагромадження  $\text{Ca}^{2+}$  у клітинах. Зміни концентрації кальцію є індикатором участі різних його джерел (зовнішньої і внутрішньоклітинних) в активації стискання шлуночків серця як індекс місткості саркоплазматичного ретикулума (джерело внутрішньоклітинного кальцію) [3]. Рівень кальцію безпосередньо впливає і на активність кальціезалежних цистеїнових протеїназ — кальпаїнів. При ШГМС у хом'яків активність кальпаїнів зростає у СМ, але на ранньому етапі відновлення організму їх активність підвищується в легенях, через 24 год — у серці [2].

Характер прояву активності хімази, тоніну та кальпаїнів за умов ПГ лишається не з'ясованим. Дослідження у цьому напрямі сприятимуть розширенню знань щодо основних механізмів, які лежать в основі ПГ.

**Мета роботи** — визначити активність хімази, тоніну та кальпаїнів у хом'яків за умов ПГ та на етапі відновлення.

### Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження обрали хом'яки, які є факультативними гібернаторами. Дорослих —  $(8 \pm 2)$  міс. хом'яків-самців утримували в умовах віварію на стандартному раціоні з додаванням насіння соняшнику та пшениці. За умов перебування при  $4-7^\circ\text{C}$  у неосвітленій камері з нормальним постачанням кисню хом'яки впадали в стан ПГ, знаходились у торпідному стані 3–3,5 доби, потім пробуджувались і знову впадали в сплячку. На 2–4-му бауті (епізоді сплячки) проводили декапітацію і відбирали матеріал для дослідження (група I). В експерименті також були задіяні групи тварин на ранньому (група II) і пізньому (група III) етапах відновлення — через 2 та 24 год після виходу з ПГ і контрольна група ( $n=6$  в кожній групі). Дослідження проведені відповідно до загальних етичних принципів експериментів на тваринах, схвалених першим Національним конгресом з біоетики (20 вересня 2001 р., Київ, Україна).

У сироватці крові, без'ядерних фракціях гомогенатів тканин гіпоталамуса, кори мозку (КМ), стовбура мозку (СМ), мозочка, легень, серця, печінки і нирок визначали актив-

ність хімази, тоніну, кальпаїнів високочутливим ( $10^{-9}$ – $10^{-10}$  г активного ферменту) ферментативним методом [2; 4]. Активність хімази, тоніну розраховували в Е (мкмоль субстрату за 1 хв), кальпаїнів — у мікроеквівалентах задіяних хімічних зв'язків за 1 хв (1 мкекв. відповідає активності 1 мг/л трипсину за 1 хв). В експериментах використовували СІТ виробництва “Reanal” (Угорщина), пероксидазу хрому, фрагмент 4–8 АІІ, апротинін фірми “ICN” (США), трипсин фірми Spofa (Чехія), хлорид кальцію, цистеїн, БСА, протамінсульфат, ЕДТА, полістиролові плашки стріпові (Росія), фотометр-аналізатор імуноферментний Humareader, “Human” (Німеччина). Статистичну обробку отриманих даних проводили за методом Стьюдента — Фішера з використанням програмного забезпечення Excel.

#### Результати дослідження та їх обговорення

В умовах ПГ відзначено зниження активності хімази в гіпоталамусі та сироватці крові, що можна розглядати як елемент формування гіпометаболічного стану і як показник вазодилатації, підвищення в легенях, що може свідчити про розвиток вазоконстрикції легневих судин і є, скоріше за все, віддзеркаленням впливу холоду, тому що саме в легені безпосередньо потрапляє холодне повітря (табл. 1). У гру-

пі II активність хімази зростає у більшості досліджених тканин (у гіпоталамусі та сироватці крові не вивчали), окрім мозочку, де її рівень знижується. Це зниження вказує на можливість витрачання хімази без надходження з циркуляції. А зростання активності хімази свідчить про розвиток зворотного ефекту, викликаного ПГ, тобто попереднім зниженням її активності. У групі III активність хімази перевищує контрольний рівень у КМ, гіпоталамусі, СМ і печінці (основне джерело опасистих клітин, що вивільняють хімазу), знижується — у сироватці крові. Наближення її рівня до контрольного відзначено в мозочку, легенях, серці та нирках, що може вказувати на нормалізацію діяльності дихальної, серцево-судинної та видільної систем.

За умов ПГ виявлена активація тоніну в сироватці крові та її зниження в серці, що свідчить про зменшення вазоконстрикції, можливо, за рахунок локального вивільнення тоніну в кров (табл. 2). Відзначений ефект може сприяти послабленню серцевої діяльності. У групі II активність тоніну знижується порівняно з контролем у гіпоталамусі, але зростає в КМ і сироватці крові. Активація тоніну може бути пов'язана, як і хімази, з розвитком зворотного ефекту, викликаного ПГ, який сприяє відновленню активності метабо-

лічних процесів у організмі. Наявність нормального рівня тоніну в печінці може свідчити про відсутність впливу ПГ та відповідь організму на синтез і вивільнення тоніну.

Активність кальпаїнів за умов ПГ зростає порівняно з контролем у СМ, легенях, печінці та нирках, в інших досліджених тканинах (окрім серця) лишається без змін (табл. 3). Активація кальпаїнів може бути пов'язана зі зменшенням використання кисню і розвитком клітинного ушкодження [5]. Активація кальпаїнів опосередковується участю активних метаболітів кисню, це є характеристикою оксидативного стресу, рівень якого мінімальний за умов зимової сплячки [6]. Протеоліз кальпаїнами, як і збільшена генерація реактивних форм кисню, ранне порушення плазматичної мембрани тощо є ознаками контрольованих процесів, що характеризують розвиток некрозу [7]. Кальпаїни руйнують структуру  $(Na(+)/Ca(2+))$ -обмінника, це призводить до порушення гомеостазу кальцію, затримки та перевантаження кальцієм і, як наслідок, до загибелі клітин. Особливе значення має зростання активності кальпаїнів у СМ, тому що ці зміни можуть впливати на структури (пейсмекери) дихального, серцево-судинного центрів, на більшість сенсорних шляхів, усі рухові шляхи, що передають сигнали управління від

Таблиця 1

Активність хімази за умов природної гібернації у хом'яків, Е,  $M \pm m$

Об'єкт дослідження	Контроль	Група I (ПГ)	Група II (+2 год)	Група III (+24 год)
Кора мозку	0,036±0,013	0,028±0,007	0,054±0,015	0,068±0,019
Гіпоталамус	0,017±0,005	0,0081±0,0023	—	0,049±0,010*
Мозочок	0,025±0,009	0,022±0,007	0,0109±0,0033*	0,030±0,009
Стовбур мозку	0,014±0,005	0,024±0,007	0,121±0,040***	0,028±0,007
Сироватка крові	0,007±0,003	0	—	0
Легені	0,012±0,003	0,022±0,007*	0,058±0,017**	0,014±0,004
Серце	0,019±0,008	0,018±0,004	0,052±0,012	0,015±0,005
Печінка	0,013±0,005	0,0109±0,0041	0,040±0,010	0,047±0,012***
Нирки	0,015±0,006	0,021±0,008	0,087±0,016***	0,024±0,007

Примітки. У табл. 1–3: \*\*\*, \*\*, \* — ступінь вірогідності відмінностей порівняно з контролем становить <0,001, <0,01, <0,05 відповідно.

**Активність тоніну за умов природної гібернації у хом'яків, E, M±m**

Таблиця 2

Об'єкт дослідження	Контроль	Група I (ПГ)	Група II (+2 год)	Група III (+24 год)
Кора мозку	0,003±0,001	0,003±0,001	0,0095±0,0020*	—
Гіпоталамус	0,003±0,001	0,0041±0,0011	0	—
Мозочок	0,003±0,001	0,0048±0,0029	0,0019±0,0006	—
Стовбур мозку	0,003±0,001	0,0048±0,0013	0,0031±0,0010	—
Сироватка крові	0,0009± ±0,0003	0,0047± ±0,0015	0,0146± ±0,0011**	—
Легені	0,004±0,001	0,0029±0,0007	0,0034±0,0011	—
Серце	0,004±0,001	0,0019± 0,0006***	0,0042±0,0014	—
Печінка	0,004±0,001	0,0050±0,0018	0,0045±0,0015	—
Нирки	0,003±0,001	0,0040±0,0008	0,00301±0,0010	—

**Активність кальпаїнів за умов природної гібернації у хом'яків, мкекв/хв, M±m**

Таблиця 3

Об'єкт дослідження	Контроль	Група I (ПГ)	Група II (+2 год)	Група III (+24 год)
Кора мозку	0,310±0,081	0,500±0,192	0,842±0,235*	0,543±0,064*
Гіпоталамус	1,219±0,381	2,485±0,807	9,556±3,000	0,704±0,231
Мозочок	0,375±0,112	0,695±0,270	0,741±0,227	—
Стовбур мозку	0,273±0,060	0,945±0,310	2,648±0,652*	0,641±0,191
Сироватка крові	0,673±0,221	0,573±0,145	—	—
Легені	0,160±0,049	0,428±0,130**	0,344±0,110	0,372± ±0,111*
Серце	0,873±0,202	0,386±0,115***	0,747±0,231	0,566±0,107
Печінка	0,089±0,029	0,447±0,134***	0,214±0,071	0,229±0,059
Нирки	0,150±0,032	0,520± ±0,119***	0,619± ±0,052***	0,241±0,093

півкуль головного мозку, тощо. Це може віддзеркалюватися на функціях симпатичних і парасимпатичних еферентних волокон нейронів неспецифічних нервових центрів, які кодують функції усіх систем організму. Отримані дані щодо активності кальпаїнів у СМ узгоджуються з результатами досліджень впливу ШГМС на хом'яків [2].

Зниження активності кальпаїнів за умов ПГ у серці може бути обумовлене зменшенням концентрації вільного кальцію та пов'язане з відсутністю активації стискання [3], і як наслідок — з ослабленням серцевої діяльності, яка повністю нормалізується на етапі відновлення. Указані зміни рівня кальпаїнів у серці за умов ПГ

протилежні таким при ШГМС, що свідчить про важливість прояву активності кальпаїнів у розвитку адаптації, регулюванні серцевої діяльності при переході тварин до зимової сплячки. У групі II відзначено, що активність кальпаїнів перевищує контрольний рівень практично в усіх досліджених тканинах, окрім легень і серця (у сироватці крові не вивчено), і лишається підвищеною в групі III в КМ, СМ, печінці, зростає в легенях (у мозочку та сироватці крові не досліджено). Це зростання активності кальпаїнів можна пов'язати з розвитком клітинного ушкодження. При цьому в групі II легені та серце виявилися більш захищеними від негативних наслідків впливу ві-

дігріву. Але у групі III відзначена активація кальпаїнів у легенях, що може впливати на зміну сили дихальних м'язів, розвиток мускульних дистрофій, втоми при збільшенні активації м'язів. Найбільша активність кальпаїнів відзначена в групі II в гіпоталамусі. Це може бути пов'язано з активацією кальцієзалежних механізмів, які грають важливу роль у регуляції клітинних сигнальних шляхів, реконструюванні мембран. Указані зміни мають зворотний характер і можуть залежати від активності кальцієзалежної фосфоліпази 2, яка залучена до продукції арахідонової кислоти (ключового компонента клітинних сигнальних шляхів) і реконструювання мембран [8]. Зважаючи, що при катаболізмі арахідонової кислоти генеруються вільні радикали, можна припустити можливість розвитку клітинного ушкодження. Але нормалізація зазначених змін у групі III вказує на їхній сплесковий характер, що може не призводити до негативних наслідків.

### Висновки

1. Розвиток ПГ у дорослих хом'яків-самців призводить до зниження активності хімази в гіпоталамусі та сироватці крові, підвищення — у легенях, але через 2 год відновлення організму вона зростає у більшості досліджених тканин, окрім мозочку, через 24 год — у КМ, гіпоталамусі, СМ і печінці та може сприяти розвитку вазоконстрикції.

2. За умов ПГ активність тоніну зростає в сироватці крові та знижується в серці, що може свідчити про зниження вазоконстрикції, ослаблення серцевої діяльності. Через 2 год відновлення — зростає в КМ, знижується — у гіпоталамусі, що може бути пов'язано з розвитком зворотного ефекту, викликаного ПГ.

3. Активність кальпаїнів за умов ПГ зростає в СМ, леге-



нях, печінці та нирках, що можна розглядати як наслідок оксидативного стресу, рівень якого мінімальний за умов зимової сплячки, знижується в серці, що може призводити до ослаблення серцевої діяльності, яка повністю нормалізується на етапі відновлення організму. Перспективним є дослідження активності хімази на більш пізніх етапах відновлення організму для встановлення терміну ризику розвитку вазоконстрикторних змін, а також вивчення вказаних ферментів при різних гіпо- і гіперметаболических станах для розширення знань щодо основних механізмів, які лежать в основі адаптації.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Andrews M. T. Advances in molecular biology of hibernation in mammals / M. T. Andrews // *Bioessays*. — 2007. — Vol. 29, N 5. — P. 431–440.
2. Самохіна Л. М. Хімаза, тонін та кальпаїни за умов штучного гіпометаболического стану у хом'яків / Л. М. Самохіна, В. В. Ломако, О. В. Шило // *Проблеми криобіології*. — 2007. — Т. 17, № 4. — С. 346–355.
3. The seasonal peculiarities of force-frequency relationships in active ground squirrel *Spermophilus undulatus ventricle* / O. V. Nakipova, N. M. Zakharova, L. A. Andreeva [et al.] // *Cryobiology*. — 2007. — Vol. 55, N 3. — P. 173–181.
4. Патент № 34208, Україна МПК G01N33/48, A61B19/02 // Набір для визначення активності хімази в біологічних рідинах / Самохіна Л. М. — 2003. Бюл. № 12.

5. Contribution of calpain to cellular damage in human retinal pigment epithelial cells cultured with zinc chelator / Y. Tamada, R. D. Waikup, T. R. Shearer, M. Azuma // *Curr. Eye. Res.* — 2007. — Vol. 32, N 6. — P. 565–573.

6. Carey H. V. Mammalian Hibernation: Cellular and Molecular Responses to Depressed Metabolism and Low Temperature / H. V. Carey, M. T. Andrews, S. L. Martin // *Physiol. Rev.* — 2003. — Vol. 83. — P. 1153–1181.

7. Golstein P. Cell death by necrosis: towards a molecular definition / P. Golstein, G. Kroemer // *Trends. Biochem. Sci.* — 2007. — Vol. 32, N 1. — P. 37–43.

8. Woods A. K. Cytosolic phospholipase A2 regulation in the hibernating thirteen-lined ground squirrel / A. K. Woods, K. B. Storey // *Cell. Mol. Biol. Lett.* — 2007. — Vol. 12, N 4. — P. 621–632.

UDK 577.156.5

Л. М. Самохіна, В. В. Ломако, О. В. Шило

#### ХІМАЗА, ТОНІН І КАЛЬПАЇНИ ЗА УМОВ ПРИРОДНОЇ ГІБЕРНАЦІЇ У ХОМ'ЯКІВ

За умов природної гібернації (ПГ) у дорослих хом'яків-самців активність хімази змінюється тканиноспецифічно, через 2 год відновлення організму зростає у більшості тканин, окрім мозочку, через 24 год — у корі мозку (КМ), гіпоталамусі, стовбурі мозку (СМ) та печінці, що може сприяти розвитку вазоконстрикції. Активність тоніну за умов ПГ зростає в сироватці крові, знижується в серці, що може сприяти зменшенню вазоконстрикції, ослабленню серцевої діяльності, через 2 год відновлення зростає в КМ, знижується в гіпоталамусі. Активність кальпаїнів за умов ПГ зростає в СМ, легенях, печінці та нирках, що розглядають як наслідок оксидативного стресу, знижується в серці, що пов'язують із ослабленням серцевої діяльності, яка повністю нормалізується на етапі відновлення організму.

**Ключові слова:** хімаза, тонін, кальпаїни, природна гібернація, хом'яки.

UDC 577.156.5

L. M. Samokhina, V. V. Lomako, O. V. Shilo

#### CHYMASE, TONIN AND CALPAINS UNDER CONDITIONS OF NATURAL HIBERNATION IN HAMSTERS

Under hibernation conditions chymase activity in adult hamsters-males changes specifically in tissues, in 2 hrs organism renewal increases in most tissues, except for the cerebellum, in 24 hrs — in the cerebral cortex (CC), hypothalamus, brain stem (BS) and liver, that can favor vasoconstriction development. The tonin activity under hibernation conditions increases in the blood serum, declines in the heart, that can cause the constriction reduction, relaxation of cardiac activity, in 2 hrs of renewal it increases in CC, declines in hypothalamus. Calpains activity to the hibernation are increased in the BS, lungs, liver and kidneys, that is considered as a result of oxidative stress, declines in the heart, that is connected with relaxation of cardiac activity which is fully normalized at the stage of organism renewal.

**Key words:** chymase, tonin, calpains, hibernation, hamsters.

UDK 617.7:612.13-073.178:515.357-092.9

И. Н. Михейцева

## УЧАСТИЕ МЕЛАТОНИНА В ЦИРКАДНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ОФТАЛЬМОТОНУСА

ГУ «Институт ГБиТТ им. В. П. Филатова НАМН Украины», Одесса

Жизнедеятельность организма можно представить как четко скоординированную систему биологических ритмов, начиная с субклеточного и заканчивая организменным уровнем. Многие биологические

процессы характеризуются циркадными ритмами, осуществляющими координацию клеточных функций с изменениями окружающей среды. Циркадные ритмы — это эндогенно опосредованные приблизительно

24-часовые циклы поведенческой и физиологической активности. У высших животных и человека эти ритмы формируются нейронами супрахиазматического ядра (СХЯ) гипоталамуса, выступающего в ка-

честве физиологического пейсмейкера — водителя ритма [2]. Нейроны СХЯ передают световую информацию, воспринимаемую глазом, через верхнегрудную часть спинного мозга и верхний шейный ганглий в эпифиз. В определенном смысле, эпифиз является конечным органом зрительной системы, в котором происходит превращение информации о фотопериоде, поступающей в виде кванта света, в химический сигнал в виде изменения продукции мелатонина [4].

Передача информации о световом режиме окружающей среды во внутреннюю среду организма и поддержание ритмичности его гомеостаза — одна из основных функций эпифиза. Эта функция осуществляется через секрецию гормона мелатонина. Продукция мелатонина увеличивается в темное время суток и угнетается в течение светового дня. В темноте сигналы от СХЯ усиливают высвобождение норадреналина. Этот нейромедиатор возбуждает рецепторы пинеалоцитов, стимулируя синтез мелатонина, который осуществляется из аминокислоты триптофана, поступающего в клетки эпифиза из сосудистого русла.

Помимо эпифиза, мелатонин продуцируется и в других органах и тканях. Так, сетчатка глаза является вторым по значимости независимым местом продукции мелатонина. Вероятно, сетчатка выполняет определенную роль в поддержании уровня плазменного мелатонина в случае ослабления эпифизарной активности.

Среди функций организма, подверженных циркадной цикличности, находится и регуляция внутриглазного давления (ВГД). Впервые факт изменения ВГД у людей в течение суток отмечен еще в конце XIX в. немецким офтальмологом А. Грефе, а более подробно изучен русским ученым А. И. Масленниковым [3]. Он впер-

вые доказал, что ВГД утром выше, чем в вечерние часы. Обычный характер кривой циркадных колебаний ВГД выглядит следующим образом: утром ВГД начинает подниматься и достигает максимума к полудню, а к вечеру — падает, минимальный уровень отмечают после полуночи.

В более поздних исследованиях отмечено, что циркадному влиянию подвержена функция движения внутриглазной жидкости (ВГЖ) у людей и животных. При этом важен вывод о том, что циркадная регуляция движения ВГЖ играет ведущую роль в суточной ритмике ВГД [11].

В последних обзорах [8] суммировано, что в норме у человека в течение суток колебания ВГД варьируют от 2 до 6 мм рт. ст. и являются, вероятно, результатом несовершенной синхронизации секреции и оттока ВГЖ. Если же подобные колебания превышают 10 мм рт. ст., это может быть признаком развития глаукомы.

Вовлеченность мелатонина в регуляцию ВГД предполагается уже тем фактом, что минимальная его величина отмечается ночью — между 0 и 2 часами, когда наблюдается пик концентрации мелатонина [1]. Если у субъектов с нормальным офтальмотонусом секрецию мелатонина подавляли выдерживанием в условиях яркого освещения, то падение ВГД в ночные часы не наблюдалось [9].

Циркадные ритмы — это генетически детерминированные процессы, регулируемые так называемыми часовыми, или “clock”-генами. Свет напрямую воздействует на экспрессию некоторых “clock”-генов, обеспечивая циркадный ритм. Мелатонин является тем гормоном-посредником, который доносит руководящие сигналы до органов и тканей. Обнаружены ритмические суточные колебания экспрессии одного из “clock”-генов — *Aa-nat*

в эпифизе и сетчатке птиц. Его экспрессия совпадает по фазе с изменениями синтеза собственно мелатонина, т. е. с его максимальным уровнем в темное время суток [5].

Аналогичные суточные колебания у *Xenopus laevis* — южноафриканской водной лягушки — выявлены для другого часового гена — *Mel1c*, экспрессирующего мембранный рецептор мелатонина в не пигментированном эпителии цилиарного тела, продуцирующего ВГЖ. Этот механизм, возможно, определяет ВГД в течение суток [12].

Обнаруженное снижение ВГД мелатонином у приматов [10] регулировалось, как полагают авторы, через мелатониновые рецепторы МТ3, расположенные в глазу в переднем сегменте или цилиарном теле. Эти же рецепторы были обнаружены в не пигментированном эпителии цилиарного тела кролей [7], что, по мнению авторов, свидетельствует о роли мелатонина в модуляции физиологического процесса формирования ВГЖ, следовательно, и контроля над офтальмотонусом. Имеются данные о том, что недостаток эндогенного мелатонина в большей степени наблюдается у индивидуумов с повышенным ВГД [6].

**Цель** настоящего исследования — в условиях хронического эксперимента изучить способность экзогенного мелатонина, введенного в вечерние часы, воздействовать на утренние показатели глазной гидродинамики (движение ВГЖ) и ВГД у животных с моделью высокого офтальмотонуса.

#### **Материалы и методы исследования**

Объектом исследования были 40 кроликов среднего возраста (около 2 лет). Повышение ВГД вызывали хроническим системным введением раствора адреналина. Животных рандомизировано делили на

две группы. В I группе (20 кроликов, 40 глаз) повышенное ВГД моделировали внутривенным введением раствора адреналина в течение 3 мес.

Во II группе (20 кроликов, 40 глаз) за 2 нед. до начала индукции повышенного ВГД, в период моделирования (3 мес. введения адреналина) и спустя 2 нед. после окончания моделирования получали суспензию препарата (0,3 мг мелатонина) *per os*, ежедневно. Эксперимент проводили в зимнее время года с коротким световым днем. Животные содержались в режиме естественного освещения, мелатонин получали в темное время суток.

До начала эксперимента, в динамике моделирования (3 мес.) и после окончания моделирования (5 мес.) проводили исследования гидродинамики глаза методом электронной тонографии и измерения ВГД аппланационным методом. Эти исследования всегда проводили в утренние часы в период максимального подъема ВГД — до 10 ч. Кроме того, было проведено специальное изучение уровня ВГД в утреннее (8 ч), дневное (14 ч) и вечернее (20 ч) время у здоровых животных и животных с моделированным повышением ВГД.

### Результаты исследования и их обсуждение

Проведенное предварительное изучение уровня ВГД в разное время суток показало, что у здоровых животных не отмечено сколько-нибудь значительного колебания уровня офтальмотонуса в течение 24 ч. У животных с моделированным повышенным ВГД мы, напротив, выявили циркадные колебания этого показателя. Его максимальный уровень отмечали в утренние часы. Средний разброс суточных значений ВГД у кроликов с моделированным повышением ВГД составил 18 %.

Выявлена существенная разница динамики ВГД и движения ВГЖ при моделировании высокого офтальмотонуса в экспериментальных группах без применения и с применением мелатонина.

В I группе (без применения мелатонина) ВГД в начальные сроки наблюдения — период моделирования — увеличилось с  $(13,70 \pm 0,26)$  до  $(19,50 \pm 0,63)$  мм рт. ст., т. е. на 42,3 % ( $p < 0,001$ ); в конце наблюдения оно повышалось до  $(20,90 \pm 0,71)$  мм рт. ст., т. е. на 52 % ( $p < 0,001$ ) от исходного.

Во II группе (с применением мелатонина) в начальные сроки ВГД повышалось на 13,8 % ( $p < 0,005$ ) от исходного, в поздние же сроки оно достоверно не отличалось от исходного, превышая его на 7 % ( $p > 0,05$ ) (рис. 1).

Отток ВГЖ (как важнейший диагностический показатель глазной гидродинамики) в I группе снижался на 47,6 % — с  $(0,21 \pm 0,04)$  до  $(0,11 \pm 0,04)$  мм<sup>3</sup>/(мин·мм рт. ст.) ( $p < 0,001$ ) — в начальной стадии наблюдения и продолжал падать до  $(0,09 \pm 0,05)$  мм<sup>3</sup>/(мин·мм рт. ст.) в более поздние сроки, снизившись на 57 % ( $p < 0,001$ ). Этот показатель во II группе первоначально снижался на 23,8 % — до  $(0,16 \pm 0,04)$  мм<sup>3</sup>/(мин·мм рт. ст.) ( $p < 0,05$ ), в дальнейшем в этой группе с мелатонином он недостоверно отличался от исходного на 9,5 % ( $p > 0,05$ ) (рис. 2).

В отношении продукции ВГЖ, которую характеризовал коэффициент минутного объема камерной влаги F, также отмечена заметная разница между двумя экспериментальными группами. В I группе продукция ВГЖ увеличивалась в динамике моделирования, первоначально повысившись с  $(0,75 \pm 0,01)$  до  $(1,44 \pm 0,05)$  мм<sup>3</sup>/мин — на 92 % ( $p < 0,001$ ). В отдаленные сроки



Рис. 1. Внутриглазное давление (мм рт. ст.) у кроликов при моделировании повышенного ВГД в группах с введением и без введения мелатонина



Рис. 2. Отток внутриглазной жидкости (мм<sup>3</sup>/(мин·мм рт. ст.)) у кроликов при моделировании повышенного ВГД в группах с введением и без введения мелатонина

продукция ВГЖ более чем в 2 раза превышала исходное значение. Во II группе (с мелатонином) первоначально отмеченное увеличение продукции ВГЖ (на 26,7 %,  $p < 0,05$ ) в последующем почти полностью нормализовалось (рис. 3).

### Выводы

Подводя итоги эксперимента, можно сделать выводы, что хроническое введение стресс-гормона адреналина вызвало дисрегуляцию нейроэндокринных процессов и привело, в частности, к дисбалансу функционирования системы продукции и оттока жидкости в глазу и, как результат, повышению ВГД. Мелатонин ока-



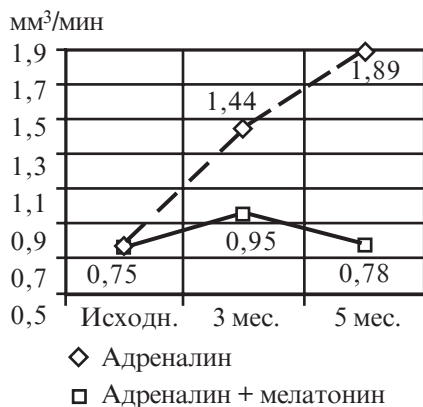


Рис. 3. Продукция внутриглазной жидкости (мм³/мин) у кроликов при моделировании повышенного ВГД в группах с введением и без введения мелатонина

зал существенное воздействие на регуляцию глазной гидродинамики у животных с моделью высокого ВГД. Примененный в превентивно-лечебном режиме, этот нейрогормон практически нормализовал функцию движения ВГЖ и офтальмотонус, предотвратив существенное нарушение изучаемых показателей. Курсовое введение мелатонина сыграло интегративную роль в поддержании гомеостаза и

стабильности нейрофизиологических процессов в глазу от сохранности биологических ритмов организма. Эти данные позволяют рассматривать мелатонин как перспективное средство для применения пациентам с нарушенной хронобиологической регуляцией глазной гидродинамики.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимов В. Н. Мелатонин, роль в организме, применение в клинике / В. Н. Анисимов. — СПб.: Система, 2007. — 40 с.
2. Арушанян Э. Б. Антистрессорные возможности мелатонина / Э. Б. Арушанян // Мелатонин в норме и патологии. — 2004. — С. 198–222.
3. Бабкардин Ю. ТонOMETрические, тонографические и гониоскопические методы исследования / Ю. Бабкардин, Ю. Кондратенко. — 1997. — 114 с.
4. Бондаренко Л. А. Современные представления о роли эпифиза / Л. А. Бондаренко // Нейрофизиология. — 1997. — Т. 29, № 3. — С. 212–237.
5. Anisimov S. Genetic aspect of melatonin biology / S. Anisimov, N. Popovic // Rev. NeuroSci. — 2004. — Vol. 15. — P. 209–230.
6. Daily illumination exposure and melatonin: influence of ophthalmic

dysfunctions and sleep duration / G. Jean-Louis, D. Kripke, J. A. Eliot [et al.] // J. Cir. Rhythm. — 2005. — N 3. — P. 3–13.

7. Ocular hypotensive effects of melatonin receptor agonists in the rabbit: further evidence for MT3 receptor / J. Pintor, T. Pelbez, Ch. H. V. Hoyle, A. Peral // Br. J. Pharmacol. — 2003. — Vol. 138. — P. 831–836.

8. Rhee D. J. IOP fluctuation: what's the connection / D. J. Rhee // Review of Ophthalmol. — 2009. — Vol. 16, N 4. — P. 175–181.

9. Samples J. R. Effect of melatonin on intraocular pressure / J. R. Samples, G. Krause, A. J. Lewy // Curr. Eye Res. — 1988. — Vol. 7. — P. 649–653.

10. Effect of 5-MCA-NAT, a putative melatonin MT3 receptor agonist, on intraocular pressure in glaucomatous monkey eyes / J. B. Serle, R. F. Wang, W. M. Peterson [et al.] // J. Glaucoma. — 2004. — Vol. 13. — P. 385–388.

11. Smith S. D. Circadian rhythm of aqueous flow underlies the circadian rhythm of intraocular pressure in NZW rabbits / S. D. Smith, D. S. Gregory // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 1989. — Vol. 30. — P. 775–778.

12. Wiechmann A. F. Circadian rhythms in the eye: the physiological significance of melatonin receptors in ocular tissues / A. F. Wiechmann, J. A. Summers // Progress in Retinal and Eye Res. — 2008. — Vol. 27, N 2. — P. 137–160.

УДК 617.7:612.13-073.178:515.357-092.9

И. Н. Михейцева

#### УЧАСТИЕ МЕЛАТОНИНА В ЦИРКАДНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ОФТАЛЬМОТОНУСА

В двух группах взрослых кроликов (n=40) на фоне хронического стресса, вызываемого внутривенным введением адреналина на протяжении 3 мес., воспроизвели модель высокого офтальмотонуса. В I группе мелатонин (М) не применяли, во II группе — по 0,3 мг М в виде водной суспензии *per os* применяли до, в период и после индукции модели (всего 4 мес.). Отмечены циркадные колебания глазной гидродинамики и внутриглазного давления (ВГД) с максимальными значениями в утренние часы. В I группе отмечено прогрессирующее нарушение движения жидкости в глазу и существенное повышение ВГД. Во II группе не отмечено существенных сдвигов в системе глазной гидродинамики. Намечившееся повышение ВГД на ранних этапах эксперимента в последующем нормализовалось. Таким образом, М может рассматриваться как адаптативный, стресс-протекторный агент при нарушении циркадной регуляции ВГД.

**Ключевые слова:** мелатонин, стресс, циркадный ритм, ВГД, адаптация.

UDC 617.7:612.13-073.178:515.357-092.9

I. N. Mikheyitseva

#### MELATONIN PARTICIPATION IN CIRCADIAN REGULATION OF OPHTHALMOTONUS

In two groups of adult rabbits (n=40) on background of chronic stress, induced by intravenous injections of adrenalin for 3 months, we produced a model of high intraocular pressure (IOP). In the group I melatonin (M) wasn't used; in the group II — by 0.3 mg M as a water suspension was used *per os* for 4 months before, during and after induction of the model. Circadian fluctuation of eye hydrodynamics and IOP with maximal level in the morning hours were noted. In the group I — progressive disturbances of aqueous humor (AH) dynamics and essential elevation of IOP were noted. In the group II a significant change in eye hydrodynamic system wasn't revealed. Slightly increased IOP in early period of the experiment was normalized in late period. M might be considered as an adaptive and stress-protective agent for disturbances of circadian regulation of IOP.

**Key words:** melatonin, stress, circadian rhythm, IOP, adaptation.

Т. В. Бузика,  
 О. В. Власенко\*, канд. мед. наук, доц.,  
 І. Л. Рокунець\*,  
 В. В. Чечель\*

## ЗАСІБ РЕЄСТРАЦІЇ ФОНОКАРДІОГРАМИ ЗА ДОПОМОГОЮ ТЕЛЕМЕТРИЧНОЇ СИСТЕМИ У ЩУРІВ ЗА УМОВ ВІЛЬНОЇ ПОВЕДІНКИ

Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова,

\*Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

Використання кабельних систем для дослідження фізіологічних показників у хронічному експерименті має свої обмеження [1]. Це пов'язано з порушенням таких умов, як вільна поведінка тварин, неможливість проведення досліджень у лабіринтах, тунелях, закритих камерах, у стані сну, а також моніторингу параметрів організму протягом доби. Розв'язання цих методичних проблем забезпечується використанням бездротових, телеметричних систем передачі даних від об'єкта спостереження до реєструючої апаратури. На цьому шляху технічні засоби пройшли значний шлях еволюції, у них використовують найсучасніші досягнення науки: оптичну систему передачі даних [2], передачу аналогових даних у радіочастотному діапазоні [3; 4], цифрові бездротові технології IrDA, WLAN, Bluetooth [5–7]. Кожен із запропонованих способів має свої переваги і недоліки, а вибір потрібного зумовлений експериментальними завданнями.

Більш просто реалізуються технічні засоби передачі параметрів організму, зміна яких відбувається відносно повільно: фізіологічні процеси в міокарді (електрокардіографія, фонокардіографія) [8; 9], сумарний електричний потенціал мозку (електроенцефалографія й електрокортикографія) [10], електроміографія [11] та ін.

Повний комплект такої апаратури, куди входять не тільки апарати, а й прикладне програмне забезпечення, яке адаптоване до вимог дослідної лабораторії, недосяжний для широкого кола дослідників через високу вартість. У нашій країні медико-біологічні портативні телеметричні системи раніше не розроблялися.

У зв'язку з вищевикладеним, ми поставили перед собою **мету**: створити програмно-апаратний комплекс для телеметричної реєстрації фонокардіограми (ФКГ) у щурів за умов вільної поведінки. Для виконання поставленої мети нами сформульовано такі завдання:

1) розробити технічний алгоритм апаратного комплексу для реєстрації ФКГ, її підсилення, кодування, передачі, прийому, декодування, аналогово-цифрового перетворення та запису сигналу;

2) на основі алгоритму виготовити діючу модель приймально-передаючого комплексу;

3) створити прикладне програмне забезпечення для збереження цифрового сигналу, його відтворення й обробки.

### Матеріали та методи дослідження

При створенні оригінального алгоритму ми вибрали аналог [4], найбільш близький за своїми параметрами до нашої розробки. Аналіз технічних рішень аналога встановив, що у ньому

невдало побудований вхідний каскад підсилювача, тому для узгодження роботи мікрофона (EM9745P-44, Ø 4,5 × 3,0 мм, "Horn") з пристроєм реєстрації нами вибрано польовий транзистор з ізольованим затвором. Як відомо, підзатворний діелектрик звичайного польового транзистора має набагато більше шумів на низьких частотах, ніж, наприклад, кремнієвий дифузійно-планарний польовий транзистор на основі р-n переходу із каналом р-типу. У аналога також невдало вибраний спосіб кодування сигналу: аналоговий сигнал перетворюється в цифровий, а потім навпаки. Відомо, що цифрові сигнали більш стабільні при їх обробці. Але при низькому рівні вхідного сигналу спотворення, які вносять цифрові пристрої, повністю нівелюють їхні переваги. З іншого боку, щоб робити такі перетворення, потрібна додаткова енергія (для технологічного розширення частотного діапазону).

Запатентований нами раніше «Пристрій для телеметричної передачі імпульсної активності нейронів» [12] ми використовували для реєстрації ФКГ, алгоритм роботи якого подано на рис. 1. Сигнал з мікрофона подається на вхід попереднього підсилювача (див. рис. 1, 1), надходить до сигнального входу частотного модулятора (див. рис. 1, 2), на другий вхід якого подається опорна частота

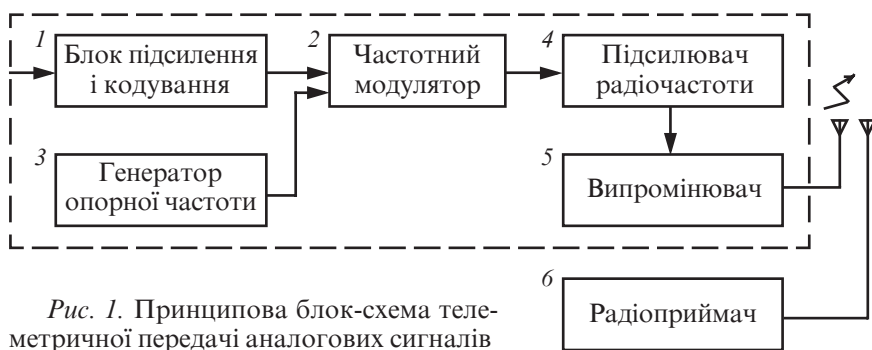


Рис. 1. Принципова блок-схема телеметричної передачі аналогових сигналів

від генератора (див. рис. 1, 3). У частотному модуляторі відбувається девіація цієї частоти за сигнальним законом, виділяється основна гармоніка, яка переходить до підсилювача радіочастоти (див. рис. 1, 4). Після цього сигнал передається на випромінювач (див. рис. 1, 5), транслюється до приймача (див. рис. 1, 6), де виконується виділення і додаткове підсилення корисного сигналу.

Для реалізації даного способу запропоновано мікропотужний і малогабаритний пристрій (рис. 2), який виготовляється з використанням технології гібридних інтегральних мікросхем (ГІС). У нашій розробці запроваджено кілька удосконалень, які суттєво відрізняються від аналога. Корисний сигнал передається за допомогою радіохвиль у частотному ультракороткохвильовому дециметровому діапазоні.

Алгоритм перетворень простий, відсутня надлишковість функціональних пристроїв, а робота вузлів передавача здійснюється у спеціальних допорогових режимах із мікроспоживанням енергії. Усунено джерела апаратного шуму: не використовуються перетворення, які б могли розширити частотний спектр радіоперешкод; не застосовуються активні та пасивні прилади з великим коефіцієнтом низькочастотних шумів. Завдяки ГІС-технології отримано можливість з великою щільністю укомплектувати розробку.

При бездротовій системі передачі даних коефіцієнт попереднього підсилення передавача становив не більше 100. Після підсилення вхідний сигнал ущільнювався у часі та транслювався завдяки частотній модуляції. Несуча частота збережена такою, яка була в одноканальній системі передачі

даних [12]. Переданий сигнал приймається спеціальним приймачем оригінальної конструкції, в якому сигнал відновлюється, декодується, фільтрується та передається на блок аналого-цифрового перетворювача з періодом пропускання 2,5 кГц на канал і частотою дискретизації, вищою в 16 разів від верхньої частоти відновленого сигналу.

П'ять дорослих щурів-самців (250–300 г) лінії Вістар з віварію Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України були використані на етапі перевірки та практичного втілення проекту. Утримання та маніпуляції здійснювалися згідно з рекомендаціями та дозволом комітету біомедичної етики Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова.

#### Результати дослідження та їх обговорення

Під кетаміновим наркозом (100 мг/кг, внутрішньочеревинно) щуру здійснювали фіксацію спеціального рюкзачка (див. рис. 2) на рівні грудної клітки. Через 3–4 дні після фіксації рюкзачка з розташованим під ним мікрофоном (рис. 3) починали хронічний експеримент. На рюкзачок фіксувався бездротовий мобільний передавач сигналів ФКГ. Тварина по-

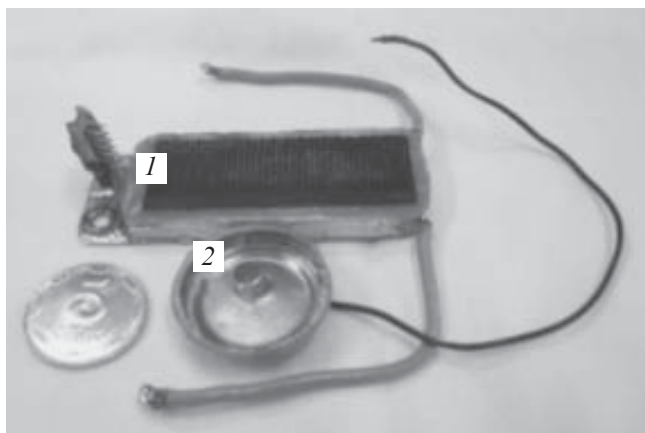


Рис. 2. Зовнішній вигляд стаціонарних елементів пристрою для реєстрації фонокардіограми, які фіксують на піддослідній тварині: 1 — рюкзак; 2 — мікрофон



Рис. 3. Вигляд лабораторної тварини з встановленими стаціонарними елементами для реєстрації фонокардіограми у лабораторного щура за умов вільної поведінки



мішалася в експериментальний плексигласовий ящик (рис. 4), оснащений фотоелектронною системою фіксації параметрів рухів. Реєстрація ФКГ проходила під час навчання їждобувним рухам в експериментальній камері. Сигнали датчиків у послідовних інтервалах оцифровували та записували на магнітний носій інформації персонального комп'ютера. Згідно з даними Chen et al. (2008), які впроваджують телеметричну систему на базі Bluetooth, проблема міжканального розділення сигналів при багатоканальній трансляції є складним технологічним завданням. Отримані записи ФКГ (рис. 5) характеризуються високою якістю, із достатнім співвідношенням сигнал/шум. Отримані записи свідчать про те, що вибрана нами ширина ро-

бочого частотного діапазону достатня для отримання корисних амплітудно-частотних характеристик ФКГ-сигналів.

Вибраний частотний діапазон (405 мГц) передачі даних не захищений від перешкод при роботі передавача на відкритому просторі. Випробувавши декілька підходів, ми встановили, що проблема розв'язується двома способами:

1) розміщення передавача з лабораторною твариною в електромагнітно екранованій камері;

2) створення антени приймача з розподіленими у просторі елементами антенної решітки, що збільшує активну зону експериментальної камери.

Для оптимізації роботи передавача мобільного блока та приймача слід указати на правильність розташування антени приймача. При використан-

ні звичайної стрижневої антени приймача виникає ситуація, коли лабораторна тварина з мобільним передавачем займає певну позицію, при якій виникає порушення трансляції сигналу навіть на невеликій відстані між антенами. Ця проблема була розв'язана за допомогою використання антени передавача без явно вираженої діаграми направленості та розподілених у просторі елементів антенної решітки приймача, що забезпечило дальність перешкодостійкого зв'язку на відстані до 1,5 м.

Досить серйозною проблемою сучасних телеметричних систем є енергоспоживання мобільного блока передавача, який знаходиться на тілі лабораторної тварини. В аналогічних розробках [4; 7] даний показник дорівнює 1,6–23 мВт на канал. Це досить високе значення, яке суттєво обмежує тривалість проведення хронічного експерименту та потребує частой заміни елементів живлення або підзарядки акумулятора. У розробленому нами пристрої енергоспоживання становить лише 1,5 мВт на канал, що при використанні сучасного елемента живлення (Li-іонний акумулятор ємністю 850 мА) суттєво подовжує тривалість автономної роботи мобільного блока передавача, а значить, і загальну тривалість хронічного експерименту. Причому слід зауважити, що час автономної роботи передавача не менше 20 год може бути суттєво подовжений шляхом використання більш сучасного акумулятора більшої ємності. У нашому випадку подібний підхід обмежений лише масою та розмірами самого елемента живлення, адже маса передавача з акумулятором дорівнює 42 г, що становить 14 % від середньої маси лабораторної тварини, при 10 % маси передавача в анало-

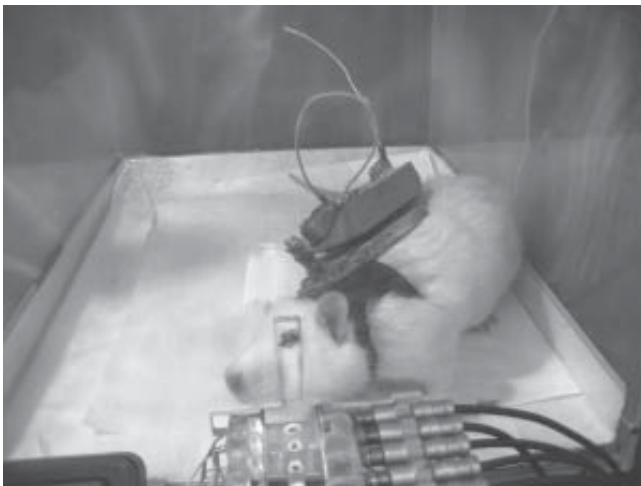


Рис. 4. Приклад використання телеметричної системи для реєстрації фонокардіограми у лабораторного щура за умов вільної поведінки

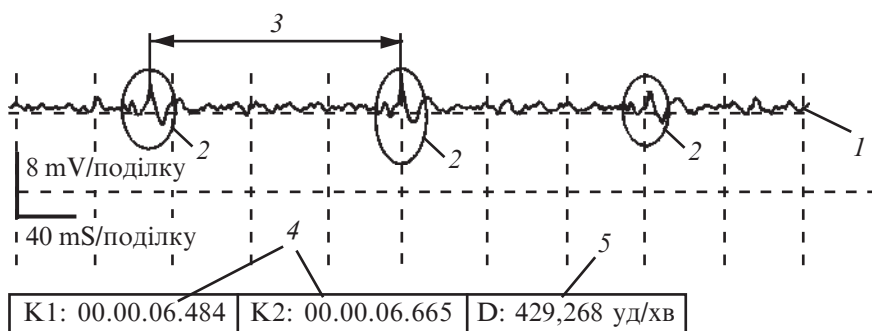


Рис. 5. Фонокардіограма лабораторного щура за умов вільної поведінки: 1 — фонокардіограма, 2 — серцеві тони, 3 — тривалість серцевого циклу, 4 — часові координати курсорів, 5 — частота серцевих скорочень, визначена програмно

га [7]. Тому планується використання легших батарей з метою зменшення загальної маси.

### Висновки

1. Створена нами телеметрична система передачі аналогового сигналу у радіочастотному діапазоні є ефективною для хронічного експерименту з реєстрацією ФКГ у лабораторних тварин.

2. Недоліками запропонованої телеметричної системи можна вважати чутливість до сторонніх перешкод у дециметровому хвильовому діапазоні, хоча стійкість є досить високою.

3. Запас технічних характеристик запропонованої системи та підключення різноманітних датчиків дозволяє використати її для високоякісної реєстрації багатьох інших процесів (наприклад, електроенцефалограми, нейронограми, електрокардіограми, електроокулограми, тонограми, пневмограми і т. д.) у багатоканальному режимі.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Волошин М. Я. Электрофизиологические методы исследования головного мозга в эксперименте / М. Я. Волошин. — К. : Наукова думка, 1987. — 192 с.

2. Tsuchida Y. An Optical Telemetry System for Underwater Recording of Electromyogram and Neuronal Activity from Non-Tethered Crayfish / Y. Tsuchida, N. Hama, M. Takahata // Journal of Neuroscience Methods. — 2004. — Vol. 137, N 1. — P. 103–109.

3. Telemetry System for Reliable Recording of Action Potentials from Freely Moving Rats / E. S. Hawley, E. L. Hargreaves, Kubie [et al.] // Hippocampus. — 2002. — Vol. 12, N 4. — P. 505–513.

4. Wireless Multichannel Biopotential Recording Using an Integrated FM Telemetry Circuit / P. Mohseni, K. Najafi, S. Eliades, X. Wang // IEEE Transactions on Neural systems and Rehabilitation Engineering. — 2005. — Vol. 13, N 3. — P. 263–271.

5. A Self-Calibrating Telemetry System for Measurement of Ventricular Pressure-Volume Relations in Conscious, Freely Moving Rats / K. Uemura, T. Kawada, M. Sugimachi [et al.] // American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology. — 2004. — Vol. 287, N 6. — P. 2906–2913.

6. Obeid I. A multichannel telemetry system for single unit neural recordings / I. Obeid, M. A. Nicoletis, P. D. Wolf // J. Neurosci. Meth. — 2004. — Vol. 133. — P. 33–38.

7. Wireless Telemetry System for Single-Unit Recording in Rats Navigation / H.-Y. Chen, J.-S. Wu, C.-P. Li, J.-J. Chen // Journal of the Chinese Institute of Engineers. — 2008. — Vol. 31, N 3. — P. 449–458.

8. A multichannel implantable telemetry system for flow, pressure, and ECG measurements / T. B. Fryer, H. Sandler, W. Freund [et al.] // J. Appl. Physiol. — 1975. — Vol. 39, N 2. — P. 318–326.

9. Filshie J. H. Radiotelemetry of avian electrocardiogram / J. H. Filshie, I. J. H. Duncan, J. S. B. Clark // Med. Biol. Eng. Comput. — 1980. — Vol. 18. — P. 633–637.

10. Wang X. On cortical coding of vocal communication sounds in primates / X. Wang // Proc. Natl. Acad. Sci. — 2000. — Vol. 97. — P. 11843–11849.

11. A low-power portable telemetry system for eight-channel EMG measurements / M. Steyaert, S. Gogaert, T. Van Nuland, W. Sansen // Proc. Annu. Int. IEEE-EMBS Conf. — 1991. — Vol. 13. — P. 1711–1712.

12. Пат. 15653 UA, МПК А61В 5/04. Пристрій для телеметричної передачі імпульсної активності нейронів / Мороз В. М., Чечель В. В., Власенко О. В., Рокунець І. Л., Йолтухівський М. В. (UA) ; заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (UA). — № u2005 12762 ; заявл. 29.12.2005 ; Опубл. 17.07.2006, Бюл. № 7. — С. 12.

УДК 591.112.1:599.323.45:621.398

Т. В. Бузика, О. В. Власенко, І. Л. Рокунець, В. В. Чечель  
ЗАСІБ РЕЄСТРАЦІЇ ФОНОКАРДІОГРАМИ ЗА ДОПОМОГОЮ ТЕЛЕМЕТРИЧНОЇ СИСТЕМИ У ЩУРІВ ЗА УМОВ ВІЛЬНОЇ ПОВЕДІНКИ

Метою роботи було створення програмно-апаратного комплексу для телеметричної реєстрації фонокардіограми (ФКГ) у щурів за умов вільної поведінки. Запропоновано новий принцип кодування аналогового сигналу за рахунок часового ущільнення з шумостійким алгоритмом. Забезпечено широкий період передачі даних і низьку енергоємність з високим співвідношенням сигнал/шум. Бездротова система складається із портативного мобільного передавача, стаціонарного приймача, АЦП, комп'ютера та програмного забезпечення. Канал телеметричної передачі даних характеризується такими параметрами: несуча частота 405 МГц, енергоспоживання 12 мВт, частота дискретизації 30 кГц, маса передавача 42 г, час роботи в автономному режимі 20 год, радіус дії 1,5 м.

Під час хронічного експерименту на дорослих білих щурах здійснено реєстрацію ФКГ за умов вільної поведінки. Запропонований принцип і створена на його базі діюча модель підтвердили ефективність оригінальної телеметричної системи.

**Ключові слова:** телеметрична система, фонокардіограма, щур.

UDC 591.112.1:599.323.45:621.398

Т. В. Бузика, О. В. Власенко, І. Л. Рокунець, В. В. Чечель  
THE MODE OF REGISTRATION OF PHONOCARDIOGRAM WITH HELP OF TELEMETRIC SYSTEM OF TRANSMISSION FOR RATS UNDER CONDITIONS OF FREE BEHAVIOR

The purpose of our work was creation of program-apparate complex for telemetric registration of phonocardiogram for rats under conditions of free behavior. A new principle of analog signal encoding due to the temporal compression with a noise resistant algorithm is offered. The wide bar of data communication and the power intensity with the high signal-to-noise ratio are provided.

The wireless system consists of the portable mobile transmitter, stationary receiver, analog-to-digital converter, computer. A telemetric data channel is characterized by the following parameters: carrier frequency 405 MHz, energy consumption 12 mW, discretization frequency 30 kHz, transmitter mass 42 g, working time in autonomous behaviour 20 hrs, range 1.5 m.

Under conditions of chronic experiment on adult white rats registration of phonocardiogram is carried out under conditions of free behavior. The offered principle and operating model created on its base confirmed efficiency of the original telemetric system.

**Key words:** telemetry system, phonocardiogram, rats.

О. В. Денисенко<sup>1, 2</sup>,  
О. А. Шандра<sup>2</sup>, д-р мед. наук, проф.,  
Т. В. Бузика<sup>1</sup>,  
Л. М. Карпов<sup>1</sup>, д-р біол. наук, проф.

## ВПЛИВ КІРКОВОГО ЕЛЕКТРОПОДРАЗНЕННЯ ТА ІЗОПКАМІЛОНУ, КАРБАМАЗЕПІНУ НА ІНТЕРІКТАЛЬНУ СПАЙКОВУ АКТИВНІСТЬ ЛОБНОЇ КОРИ І ГІПОКАМПА ПРИ МОДЕЛЮВАННІ ФОКАЛЬНОЇ ЕПІЛЕПСІЇ У ЩУРІВ

<sup>1</sup>Одеський національний університет імені І. І. Мечникова,

<sup>2</sup>Одеський національний медичний університет

Сьогодні багато уваги приділяється механізмам формування та розвитку епілептогенних систем мозку, пошуку та з'ясування ролі компенсаторних і протисудомних механізмів, які активуються під час розвитку судомної активності у мозку і відіграють важливу роль у її припиненні [1–4]. Проте механізми формування епілептиформної активності (ЕПА) в корі й інших структурах мозку досі залишаються нез'ясованими. Формування епілептиформного кіркового осередку дає можливість досліджувати закономірності виникнення, розвитку, реорганізації епілептогенних й антиепілептогенних систем на рівні окремих структур мозку, пов'язаних із цією ділянкою кори, а також їх міжсистемних відношень.

Одним із електрографічних корелятивів, які спостерігаються при розвитку ЕПА, є виникнення епілептиформних позитивно-негативних спайкових потенціалів. Їх можна зареєструвати у віддаленому періоді після судомного нападу, за що вони дістали назву інтеріктальних (міжнападних) потенціалів. Механізми генерації та значення в епілептогенезі інтеріктальної спайкової (ІС) активності вивчені недостатньо. При дослідженні виникнення та розвитку інтеріктальної й іктальної активності в різних структурах мозку при фокальній епілепсії встановлено, що основою епілептиформних ефектів є формування первинного осередку в корі та гіпокампі, який визначає розвиток патологічної епілептичної системи, що викликає синдром генералізації ЕПА [1]. Низкою досліджень *in vitro* [5] та *in vivo* [6], а також у клінічних спостереженнях [7] показано, що стимуляція гіпокампальної ділянки з генерацією ІС знижує можливість розвитку іктальних розрядів. Проте характер модуляційного впливу ІС розрядів на розвиток судомних нападів залишається не до кінця з'ясованим. Більше того, у клінічній епілептіології наявність ІС на електроенцефалограмі (ЕЕГ) залишається важливою ознакою епілепсії, а та-

кож одним із критеріїв ефективності протіепілептичної терапії.

**Мета** досліджень — вивчення впливу внутрішньокіркового подразнення та системного введення ізопикамілону, карбамазепіну на динаміку частотно-амплітудних характеристик інтеріктальної спайкової активності лобної кори та гіпокампа в умовах сформованого пеніцилінового осередку.

### Матеріали та методи дослідження

Експерименти виконані на 50 самцях білих нелінійних щурів масою 200–250 г в умовах гострого експерименту. Підготовчі операції виконували під комплексним наркозом: тіопентал натрію (70 мг/кг) + калісол (7 мг/кг) внутрішньочеревинно (в/чер). Усі поверхні рани обробляли розчином новокаїну (1 %). Трепанацийні отвори висвердлювали відповідно до координат, наведених в атласі G. Paxinos, C. Watson (1982). Оголювали лобну кору за координатами

$$AP = 1,0-4,0; L = 0,2-3,0.$$

Для відведення ЕЕГ від вентрального гіпокампа стереотаксично імплантували ніхромові електроди у лаковій ізоляції з діаметром кінчика 0,1–0,15 мм за координатами

$$AP = -4,8; L = 5,0; H = 7,5.$$

Кріплення ЕЕГ електродів на черепі здійснювали за допомогою протакрилу. Внутрішньокіркові подразнення здійснювали монополярно прямокутними імпульсами струму (1–20 В, 0,2 мс) з частотою 40–60 Гц за допомогою лабораторного електростимулятора ЕСЛ-2. Електричну нейрональну активність лобної кори реєстрували поверхневим, кульковим, золотим електродом. Біля подразнювального електрода розташовували смужку фільтрувального паперу розміром 1,5 × 1,5 мм, на якому знаходилася канюля, з'єднана з мікрошприцом. Його на-



повнювали розчиненням у фізіологічному розчині бензилпеніциліном натрію (160 мМ), який подавали до кори в об'ємі близько 10 мкл. Трепанційний отвір після імплантації електродів і канюлі заливали теплим 3 % розчином агар-агару.

ЕЕГ-реєстрацію проводили протягом 15 хв до і 2–3 год після аплікації конвульсанту за допомогою диференційного посилювача біопотенціалів DL304 («НейроБиоЛаб», Росія), підключеного до АЦП (L-154, «Л-КАРД», Росія). ЕЕГ-активність записували й аналізували в середовищі програми багатоканального осцилографа «PowerGraph». Аналіз ЕЕГ-активності здійснювали після аплікації конвульсанту. Якщо формування епілептогенного осередку відбувалося з розвитком ІС-активності, визначали її тип за особливостями характеру генерації. За інтеріктальні спайки приймали високоамплітудні (> 300–400 мкВ), швидкі розряди, які склалися зі справжніх спайків (з тривалістю не більше 50 мс) і хвиль (50–200 мс) (рис. 1, а). Регулярним типом генерації ІС вважали такий при генерації розрядів з частотою 1 розряд за 3–20 с. При нерегулярній ІС-активності в ЕЕГ виявляли лише поодинокі потенціали, або вони реєструвалися невеликими групами (до 10)

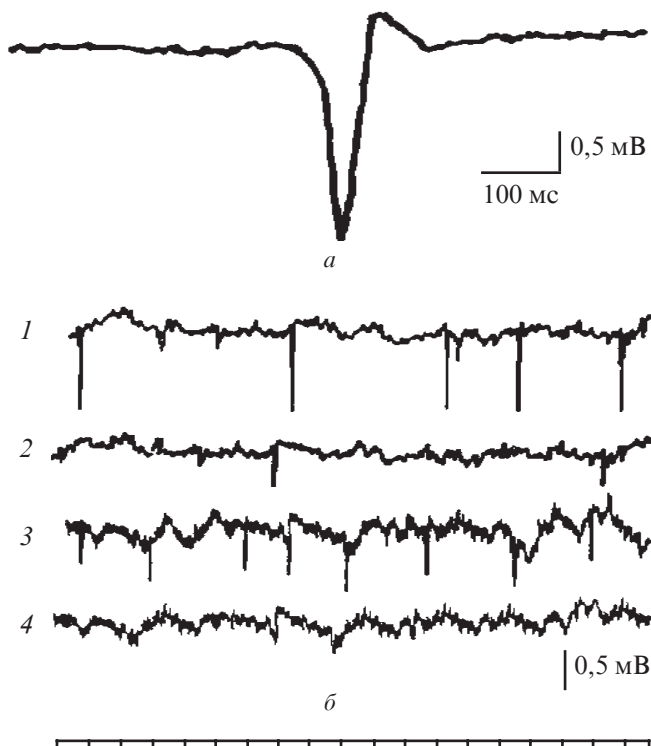


Рис. 1. Інтеріктальні спайки в лобній корі та гіпокампі мозку щурів після кіркової аплікації пеніциліну: а — типовий інтеріктальний спайковий потенціал на ЕЕГ лобної кори; б — інтеріктальна спайкова активність на ЕЕГ лобної кори та гіпокампа на 15-й хвилині після аплікації пеніциліну на ділянку правої лобної кори; 1–4 — відповідно права та ліва лобна кора, правий і лівий вентральний гіпокамп; відмітка часу — 1 с

зі значними інтервалами часу — до кількох хвилин.

У першій серії експериментів досліджували особливості змін ЕпА лобної кори та гіпокампа з регулярним ( $n = 7$ ) та нерегулярним типом генерації ІС ( $n = 7$ ) за умов високочастотного внутрішньокіркового електричного подразнення. У другій серії дослідів аналізували ЕпА з регулярними ІС у корі та гіпокампі після в/чер введення нового похідного ГАМК і нікотинової кислоти ізопікамилону (натрієвої солі N-нікотиноїл-ГАМК; «Консорциум-ПИК», Росія) у дозі 20 мг/кг ( $n = 8$ ) та карбамазепіну («Sigma», США) у дозі 15 мг/кг ( $n = 7$ ). У 7 тварин аналізували ЕпА з регулярними ІС без застосування додаткових факторів.

Аналізували періоди генерації спайкової ЕпА з дослідженням динаміки амплітуди ІС та їх частоти. Вивчали потужність ІС-активності, яку визначали як добуток частоти ІС за одну хвилину та середнього значення амплітуд цих потенціалів за той же період. Потужність виражали в умовних одиницях. Усі результати обробляли статистично. Для визначення вірогідності інтервальних значень (амплітуди, частоти ІС, потужності осередків епілептичної активності) використовували параметричний критерій ANOVA.

#### Результати дослідження та їх обговорення

Аплікація пеніциліну на ділянку лобної кори головного мозку щурів спричиняла розвиток епілептиформного осередку. Протягом перших 5 хв після поверхневої аплікації розчином пеніциліну в корі з'являлися епілептиформні розряди-спайки амплітудою до 2 мВ і тривалістю до 200 мс (див. рис. 1, а). Цими потенціалами були міжпападні пароксизми, що дістали назву ІС. Протягом подальших 5–10 хв після аплікації конвульсанту у більшості щурів (у 36 із 50) відмічали розвиток інтеріктальних розрядів у гіпокампі, але з меншою амплітудою (до 1 мВ). При цьому у 29 тварин відбувався розвиток регулярної синхронної ІС-активності в ЕЕГ лобної кори та гіпокампа з частотою від 10 до 22 за 1 хв (див. рис. 1, б). У 7 щурів із ІС у гіпокампі спайкові потенціали мали нерегулярний характер.

Високочастотне внутрішньокіркове електричне подразнення у 6 щурів із 7 з регулярним ІС у гіпокампі не спричиняло розвитку іктального розряду ані в лобній корі, ані в гіпокампі. Тим же часом у 4 щурів із 7 без регулярних ІС подібне електричне подразнення лобної ділянки кори призводило до збільшення частоти генерації епілептиформних ІС розрядів у корі з подальшим розвитком іктальної активності тривалістю до 1 хв.

При попередньому дослідженні впливу системного введення ізопікамилону (20–100 мг/кг)

на сформовану регулярну ІС-активність лобної кори та гіпокампа було встановлено, що у 82 % тварин при введенні цього похідного ГАМК у всіх дозах на фоні змодельованої фокальної ЕпА на 5–15-й хвилини після аплікації конвульсанту виникало посилення потужності ІС-активності в корі. Ступінь посилення кіркової ІС-активності залежав від дози та був найбільш виражений при введенні ізопікамилону в дозі 20 мг/кг [8]. Слід відзначити, що в таких дозах у тесті антагонізму з пікротоксином ізопікамилон виявляв протисудомний ефект [9].

У наших дослідках за результатами аналізу частотно-амплітудних характеристик гіпокампа ІС-активності після введення ізопікамилону (20 мг/кг) відзначили різну динаміку цієї активності у різних тварин (рис. 2, 3). У 5 тварин із 8 до введення препарату частота ІС у корі становила  $(13,27 \pm 2,35)$  за 1 хв, в гіпокампі —  $(34,45 \pm 5,26)$  за 1 хв. Протягом перших 5–10 хв після введення ізопікамилону відбувалося значне посилення цього показника в корі — до  $(45,11 \pm 4,18)$  за 1 хв, а одночасно з цим — пригнічення частоти ІС у гіпокампі — до  $(13,60 \pm 2,32)$  за 1 хв (див. рис. 2, а). Одночасно в корі зареєстрували різке посилення амплітуди ІС — з  $(1,48 \pm 0,32)$  до  $(3,12 \pm 0,54)$  мВ (див. рис. 2, б). За перші 10–12 хв після введення пре-

парату потужність ЕпА у корі посилювалась у 6,6 разу (див. рис. 2, в). У трьох інших випадках після введення препарату (20 мг/кг) спостерігали зниження частоти ІС у першу хвилину з  $(10,33 \pm 2,52)$  до  $(5,00 \pm 0,35)$  в корі та з  $(9 \pm 1)$  до  $(5,00 \pm 0,48)$  в гіпокампі. Протягом наступних 15–20 хв після введення цей показник не змінювався (див. рис. 3, а). Амплітуда ІС у корі зменшувалася з  $(1,23 \pm 0,17)$  до  $(0,75 \pm 0,09)$  мВ, а в гіпокампі, навпаки, збільшувалася з  $(0,48 \pm 0,22)$  до  $(0,60 \pm 0,16)$  мВ (див. рис. 3, б). При такому збереженні рівня ІС-активності в гіпокампі (60–80 % від вихідного рівня) потужність активності у корі не збільшувалася (див. рис. 3, в). Потужність кіркової ІС-активності зменшувалася (рис. 3, в).

Після введення карбамазепіну (15 мг/кг) протягом перших 20–30 хв частота епілептиформних ІС у корі та гіпокампі не змінювалася (рис. 4, а). При цьому спостерігалося поступове зниження амплітуди ІС: з  $(1,30 \pm 0,32)$  до  $(0,61 \pm 0,22)$  мВ у корі та з  $(0,90 \pm 0,12)$  до  $(0,70 \pm 0,16)$  мВ у гіпокампі (див. рис. 4, б). Потужність ЕпА у корі мозку знижувалася протягом періоду реєстрації. Потужність гіпокампальної спайкової активності протягом 20–30 хв після ін'єкції препарату залишалася на рівні 80–90 % від вихідного (див. рис. 4, в). У цілому,

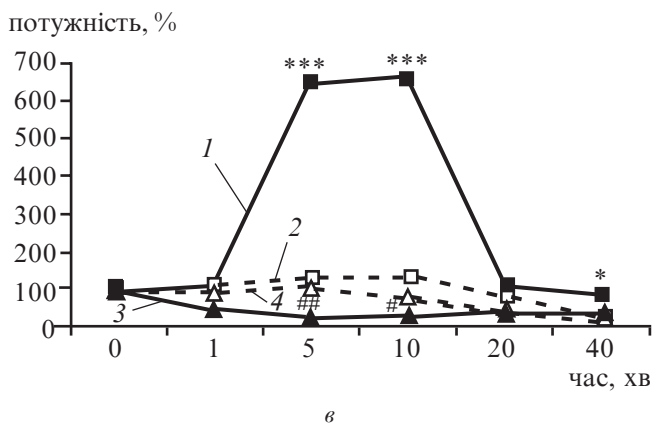
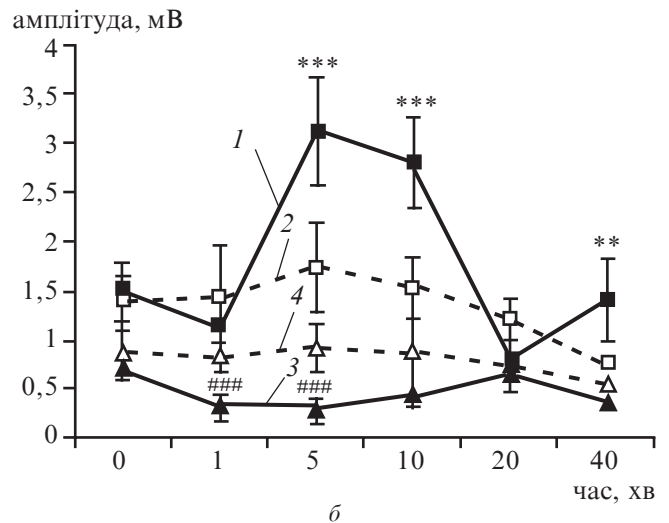
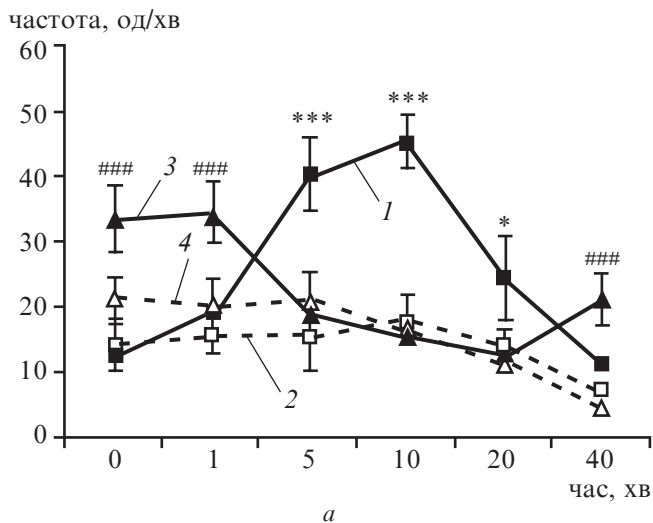


Рис. 2. Вплив ізопікамилону в дозі 20 мг/кг на інтеріктальну спайкову активність у лобній корі в умовах пригнічування гіпокампальної активності. На рис. 2–4: а — частота ІС; б — амплітуда ІС; в — потужність ІС-активності; 1 — досліджувані показники спайкової активності в корі; 2 — досліджувані показники спайкової активності в корі в контролі; 3 — досліджувані показники спайкової активності в гіпокампі; 4 — досліджувані показники спайкової активності в гіпокампі (контроль); \* —  $P < 0,05$ , \*\* —  $P < 0,01$ , \*\*\* —  $P < 0,001$  — вірогідні відмінності досліджуваних показників кіркової активності порівняно з відповідними даними в контрольних спостереженнях; # —  $P < 0,05$ , ## —  $P < 0,01$ , ### —  $P < 0,001$  — вірогідні відмінності досліджуваних показників гіпокампальної активності порівняно з відповідними даними в контрольних спостереженнях

карбамазепін більшою мірою впливав на амплітуду ІС, при цьому частотні характеристики пароксизмальної активності суттєво не змінювалися.

Протягом декількох десятків років епілептологи вважали, що збільшення частоти й амплітуди ІС пов'язано з підвищенням епілептичних впливів у нейрональних структурах і є виявленням активації просудомних механізмів.

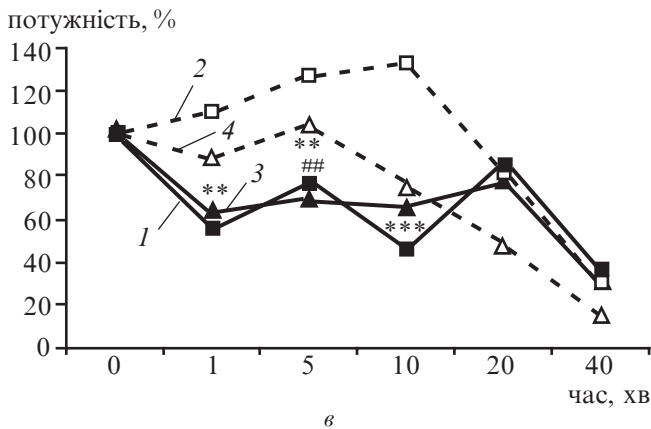
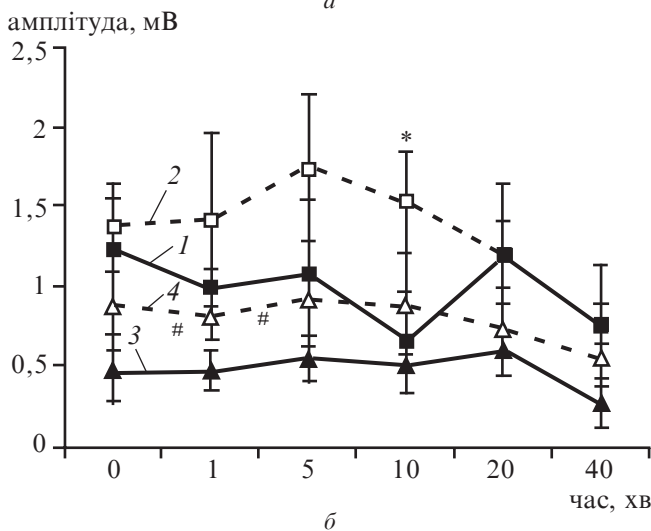
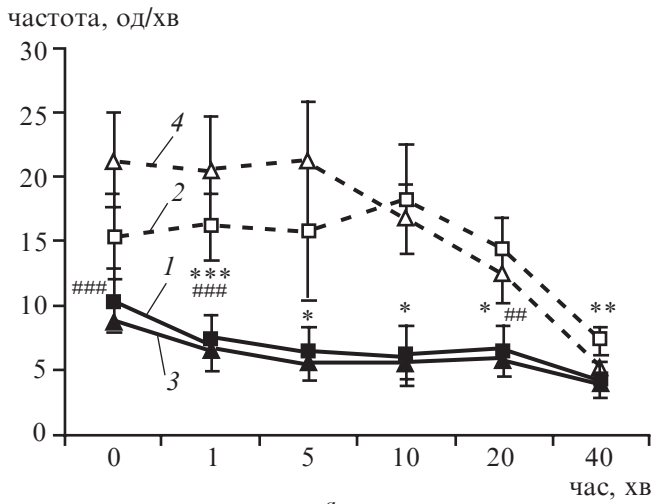


Рис. 3. Вплив ізопікамилону в дозі 20 мг/кг на інтеріктальну спайкову активність у лобній корі в умовах збереження вихідного рівня потужності гіпокампальної активності

Особливо це стосується пароксизмальної активності гіпокампа — структури, яку вважають важливою частиною епілептогенної системи [1; 2]. Для визначення функціональної ролі ІС-активності ми застосовували додаткові електричні та фармакологічні фактори на фоні сформованого епілептиформного кіркового осередку. У тварин із регулярним і нерегулярним типом ІС-активності гіпокампа ці тести

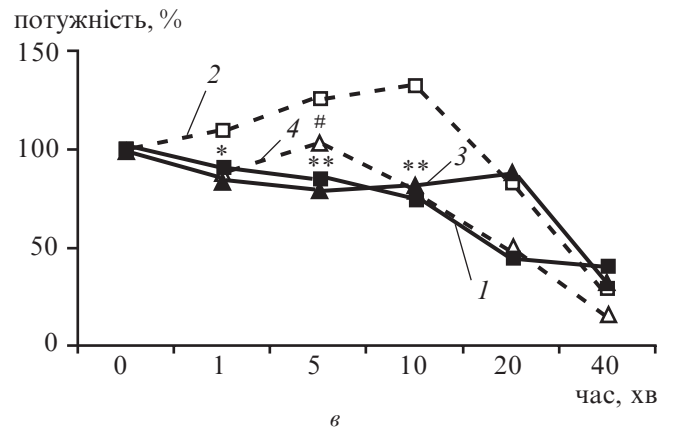
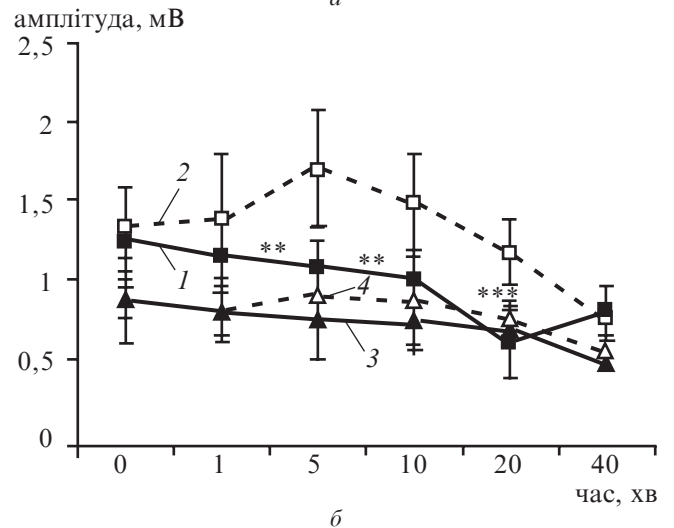
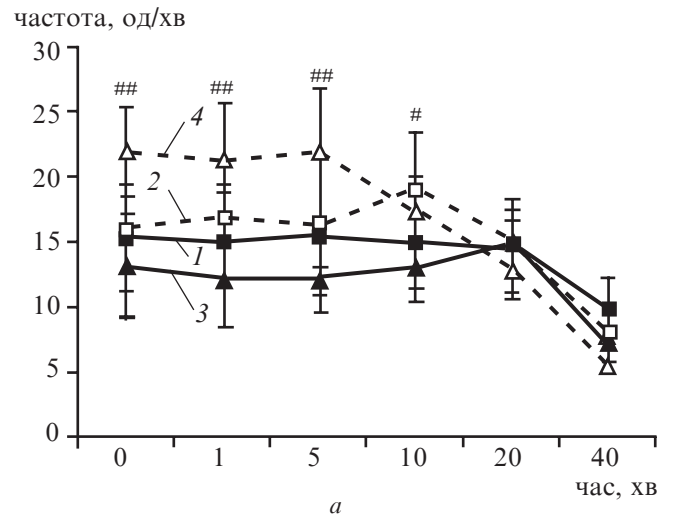


Рис. 4. Вплив карбамазепіну на інтеріктальну спайкову активність у лобній корі та гіпокампі



іноді викликали розвиток протилежних ефектів. Виявили, що генерація синхронної, регулярної ІС-активності у корі та гіпокампі запобігала розвитку іктальних розрядів під впливом високочастотного внутрішньокіркового електричного подразнення, зокрема у корі головного мозку шурів.

Введення ізопікамилону приводило до посилення амплітудно-частотних характеристик регулярної ЕпА в лобній корі протягом перших 20 хв, але тільки в тих випадках, коли значно зменшувалася генерація ІС у гіпокампі. Якщо рівень потужності ІС-активності гіпокампа після введення ізопікамилону залишався високим, то спостерігали поступове зниження потужності епілептичної активності нейронів лобної кори.

Карбамазепін у дозі, яка зменшувала потужність ІС-активності кори, переважно впливав на амплітуду ІС у корі та гіпокампі і не змінював їх частоти. Інші автори при дослідженнях внутрішньоклітинної ЕпА на фоні введення карбамазепіну, вальпроату натрію показали зміни, насамперед, амплітуди пароксизмальних розрядів та їх форми [3].

Таким чином, наведені результати свідчать про те, що збереження високого рівня потужності ІС-активності в гіпокампі, можливо, пов'язано з активацією механізмів контролю ЕпА. Дисбаланс між функціональним станом гальмівних і збуджувальних систем, який розвивається при аплікації на кору конвульсивних доз пеніциліну, пов'язаний із прямою дією медикаменту, що неспецифічно блокує хлорний іонофор ГАМК<sub>A</sub>-бензодіазепінового рецепторного комплексу [2]. Відома також важлива роль гальмівних механізмів у формуванні синхронізованих високоамплітудних розрядів, до яких належать ІС [2; 10]. Результати досліджень інших авторів показують можливу роль ГАМК<sub>B</sub>-рецепторів у механізмах пригнічення ЕпА [11; 12]. У дослідженнях на комбінованих зрізах гіпокампа й енторинальної кори визначили, що функціональна цілісність вентрального гіпокампа є необхідною умовою для активації протисудомних механізмів [13; 14]. Були зареєстровані два типи ІС-активності, які опосередковані різними нейротрансмітерними механізмами — глутаматергічними та ГАМК-ергічними. Ця активність генерувалася в різних структурах, одна — в гіпокампі, інша — в корі, і при збереженні зв'язків впливала одна на одну. У цих експериментах агоністи ГАМК<sub>B</sub>-рецепторів викликали протилежні ефекти [11]. Доведено, що активація збуджувальних і гальмівних систем може контролювати здатність нейронів кори генерувати судомні розряди [13; 14]. Ми припускаємо, що в умовах особливої морфофункціональної структурної організації гіпокампа та кори, зв'язків гіпокампа з корою, регулярна

ІС-активність вентрального гіпокампа здатна знижувати рівень збудливості нейронів кіркового осередку навіть у відсутності ГАМК<sub>A</sub>-опосередкованого гальмування.

## Висновки

1. При формуванні пеніцилінового кіркового осередку інтеріктальна спайкова активність у корі та гіпокампі мозку шурів розвивалася у 72 % тварин, у 58 % особин ця активність мала синхронний і регулярний характер.

2. Високочастотне внутрішньокіркове електричне подразнення у 85,7 % тварин з регулярними інтеріктальними спайками в гіпокампі не викликало розвитку іктального розряду в лобній корі та гіпокампі. У тварин без регулярних інтеріктальних спайків електричне подразнення лобної ділянки кори не спричиняло розвитку справжнього судомного іктального розряду у 43 % випадків.

3. Введення ізопікамилону в дозі 20 мг/кг при розвитку депресії гіпокампальної інтеріктальної спайкової активності викликало значне — у 6,6 разу — посилення потужності ЕпА лобної кори.

4. В умовах збереження високого рівня гіпокампальної інтеріктальної спайкової активності після введення ізопікамилону в дозі 20 мг/кг у корі відбувалося зменшення потужності даної активності.

5. Введення карбамазепіну в дозі 15 мг/кг, яка призводила до поступового пригнічування ЕпА в лобній корі, викликало зменшення амплітуди інтеріктальних спайків у корі та гіпокампі зі збереженням їх частоти.

## ЛІТЕРАТУРА

1. *Гиппокамп* как детерминантная структура, генерирующая эпилептическую активность при коразоловом киндлинге / Г. Н. Крыжановский, Р. Ф. Макулькин, А. А. Шандра, Л. С. Годлевский // Бюл. эксперим. биол. и медицины. — 1985. — Т. 99, № 5. — С. 527–532.
2. *Семьянов А. В.* Клеточно-молекулярные механизмы фокального эпилептогенеза / А. В. Семьянов, О. В. Годухин // Успехи физиологических наук. — 2001. — Т. 32, № 1. — С. 60–78.
3. *De Curtis M.* Interictal spikes in focal epileptogenesis / M. de Curtis, G. Avanzini // Prog. Neurobiol. — 2001. — N 63. — P. 541–567.
4. *Shandra A. A.* Epileptic and antiepileptic systems interrelation as the systemic indicator of the complexity of epileptic activity manifestation during kindling / A. A. Shandra, L. S. Godlevsky, R. S. Vastyanov // Pan-Brain Abnormal Neural Network in Epilepsy. — Singapore : Research Signpost, 2009. — P. 99–120.
5. *Bickson M.* Suppression of epileptiform activity by high frequency sinusoidal fields in rat hippocampal slices / M. Bickson, J. Lian, P. Hahn // J. Physiol. — 2001. — N 531. — P. 181–191.
6. *Quenching: inhibition of development and expression of amygdala kindled seizures with low frequency stimulation* / S. R. B. Weiss, X. L. Li, J. Rosen, H. Li // Neuroreport. — 1995. — N 4. — P. 2171–2176.

7. *Analysis of intracerebral EEG recordings of epileptic spikes: insights from a neural network model* / S. Demont-Guignard, P. Benquet, U. Gerber, F. Wendling // IEEE Trans. Biomed. Eng. — 2009. — N 12 (56). — P. 2782–2795.

8. *Влияние пикамилона и изоикамилона на корковую эпилептиформную ЭЭГ активность у крыс* / О. В. Денисенко, Т. В. Бузыка, Л. М. Карпов, Л. И. Семик // *Нейронауки: теоретические и клинические аспекты*. — 2008. — Т. 4, № 1 (приложение). — С. 19–20. (Матер. 4-й конф. Украинского общества нейронаук, посв. 100-летию со дня рождения акад. НАН Украины Ф. М. Серкова)

9. *Влияние пикамилона и изоикамилона на формирование поведенческих нарушений у мышей при развитии генерализованной пикротоксин-вызванной судорожной активности* / О. В. Денисенко, Т. В. Бузыка, Л. М. Карпов, Т. В. Коломийчук // *Сучасні питання фізіології та медицини*. — Д. : Вид-во ДНУ, 2007. — С. 29. (Матер. конф., присв. 85-річчю заснування кафедри фізіології людини і тварин та 100-річчю з дня народження П. Є. Мощного, Дніпропетровськ 26–28 вересня 2007 р.)

10. *Masking synchronous GABA-mediated potentials controls limbic seizures* / M. Barbarosie, J. Louvel, M. D'Antonio [et al.] // *Epilepsia*. — 2002. — Vol. 43, N 12. — P. 1469–1479.

11. *GABA(B) receptor activation and limbic network ic-togenesis* / M. Avoli, R. Benini, P. de Guzman, A. Omar // *Neuropharmacol.* — 2004. — Vol. 46, N 1. — P. 43–51.

12. *Effects of a GABA-B receptor agonist baclofen on cortical epileptic afterdischarges in rats* / P. Mares, J. Lindovsky, R. Slamberova, H. Kubova // *Epileptic Disord.* — 2007. — Suppl. 1. — P. 44–51.

13. *Avoli M. Do interictal discharges promote or control seizures? Experimental evidence from an in vitro model of epileptiform discharge* / M. Avoli // *Epilepsia*. — 2001. — Vol. 42, Suppl. 3. — P. 2–4.

14. *Avoli M. Interictal-ictal interactions and limbic seizure generation* / M. Avoli, M. Barbarosie // *Rev Neurol (Paris)*. — 1999. — Vol. 155, N 6/7. — P. 468–471.

УДК 612.825.1

О. В. Денисенко, О. А. Шандра, Т. В. Бузыка, Л. М. Карпов

**ВПЛИВ КІРКОВОГО ЕЛЕКТРОПОДРАЗНЕННЯ ТА ІЗОПІКАМІЛОНУ, КАРБАМАЗЕПІНУ НА ІНТЕРІКТАЛЬНУ СПАЙКОВУ АКТИВНІСТЬ ЛОБНОЇ КОРИ І ГІПОКАМПА ПРИ МОДЕЛЮВАННІ ФОКАЛЬНОЇ ЕПІЛЕПСІЇ У ЩУРІВ**

Вивчали вплив кіркової електростимуляції та системного введення ізоікамілону, карбамазепіну на динаміку частотно-амплітудних характеристик інтеріктальної спайкової (ІС) активності лобної кори та гіпокампа в умовах сформованого пеніцилінового осередку. Генерація регулярної ІС-активності запобігала розвитку іктальних розрядів під впливом високочастотної внутрішньокіркової електричної стимуляції. Введення ізоікамілону призводило до посилення амплітудно-частотних характеристик регулярної епілептиформної спайкової активності в лобній корі, але тільки в тих випадках, коли значно зменшувалася генерація ІС у гіпокампі. Карбамазепін, зменшуючи потужність ІС-активності кори, більшою мірою впливав на амплітуду ІС у корі та гіпокампі і, практично, не змінював частоту спайкових потенціалів.

**Ключові слова:** інтеріктальна спайкова активність, лобна кора, гіпокамп, ізоікамілон, карбамазепін.

UDC 612.825.1

O. V. Denysenko, O. A. Shandra, T. V. Buzyka, L. M. Karpov

**THE INFLUENCE OF CORTICAL ELECTRICAL STIMULATION AND ISOPICAMILON, CARBAMAZEPINE ON THE INTERICTAL SPIKING ACTIVITY IN RAT'S FRONTAL CORTEX AND HIPPOCAMPUS IN FOCAL EPILEPSY MODEL**

The influence of high-frequency electrical stimulation, administrations of isopicamilon and carbamazepine on the development of the regular interictal spikes (IS) in the rat's frontal cortex and hippocampus on the epileptiform activity generation in a penicillin model were investigated. Ictal discharge generation after high-frequency electrical stimulation was prevented by generation of the regular IS. The activation of the regular epileptiform cortical IS was observed after injection of isopicamilon only during depression of IS in the hippocampus. Carbamazepine demonstrated the IS amplitude reduction without changing frequency.

**Key words:** interictal spikes, frontal cortex, hippocampus, isopicamilon, carbamazepine.

*Передплатуйте  
і читайте  
журнал*



**ДОСЯГНЕННЯ  
БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ**

*У випусках журналу:*

**Передплата приймається  
у будь-якому передплатному  
пункті**

**Передплатний індекс 08205**

- ◆ Фундаментальні проблеми медицини та біології
- ◆ Нові медико-біологічні технології
- ◆ Оригінальні дослідження
- ◆ Огляди
- ◆ Інформація, хроніка, ювілеї

УДК 616.12-009.72-085.224-06:616.15-074

К. О. Золотарьова,  
О. В. Соломко

## ВПЛИВ СТАНДАРТНОГО МЕДИКАМЕНТОЗНОГО КОМПЛЕКСУ ДЛЯ ХВОРИХ ІЗ СТАБІЛЬНОЮ СТЕНОКАРДІЄЮ НАПРУЖЕННЯ НА ЛІПІДНИЙ СПЕКТР КРОВІ

*Одеський національний медичний університет*

Нині причинно-наслідковий зв'язок між атеросклерозом та ішемічною хворобою серця (ІХС) не викликає жодних сумнівів [1]. Першою загальноприйнятою теорією патогенезу атеросклерозу стала теорія «холестерину» М. Анічкова і С. Халатова (1912), що дістала в останні 40–50 років тверді клінічні докази. Численні дослідження продемонстрували лінійну залежність між рівнем холестерину плазми (ХС) і захворюваністю та смертністю від ІХС [2; 3]. Також було показано, що значний вклад у розвиток атеросклерозу вносить підвищення рівня тригліцеридів (ТГ), ліпопротеїдів низької (ЛПНЩ) і дуже низької щільності (ЛПДНЩ) [2].

У середині минулого століття за результатами відомого у всьому світі Фремінгемського дослідження [2] була запропонована концепція чинників ризику атеросклерозу, найбільш потужними з яких вважалися підвищення рівня ХС і ЛПНЩ. Одночасно у ньому ж було показано, що низький рівень ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) також є важливим чинником формування коронарсклерозу. Було проде-

монстровано, що підвищення рівня ЛПВЩ на 1 % призводило до зниження ризику серцево-судинного захворювання на 2 % [2].

Таким чином, нині отримані численні свідчення складних змін метаболізму ліпідів, що позначаються загальним терміном дисліпопротеїдемії (ДЛП). Незважаючи на те, що сьогодні відомо, що гіперліпопротеїдемія є неодмінним атрибутом атеросклеротичного процесу, все ж таки корекція ДЛП вважається набагато продуктивнішим підходом до профілактики атеросклерозу, ніж лікування, сфокусоване тільки на корекції гіперхолестеринемії.

Поява інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази (статинів), з їх набагато більшим ліпідознижувачим ефектом, ніж інші ліпідокоригувальні засоби, ознаменувалася серією великих клінічних досліджень з оцінкою впливу цього класу препаратів на розвиток, перебіг і прогноз ІХС. Результати п'яти найбільших із них, опублікованих наприкінці 90-х років, — 4S (1994), CARE (1996), LIPID (1998), WOSCOPS (1995), AFCAPS (1998) — дозволили зробити висновок про те, що

лікування статинами істотно зменшує захворюваність і смертність від ІХС, причому як на тлі існуючої хвороби, так і за її відсутності, але з високою ймовірністю розвитку.

Сьогодні вже стало очевидним, що впровадження статинів у клінічну практику — одна з найбільш важливих подій кардіології ХХ ст., і за 15 років застосування вони визнані найбільш ефективними засобами первинної та вторинної профілактики ІХС. Відомий кардіолог W. C. Roberts стверджував: «Статини для атеросклерозу — те саме, чим був пеніцилін для інфекційних хвороб». Проте, з точки зору вищезгаданих дисліпопротеїдемій, слід наголосити, що дія статинів є ліпідокоригувальною не однаково для всіх фракцій і нині тільки їх дія на ХС, ТГ і ЛПНЩ не викликає сумніву. Відносно ж ЛПВЩ, корекції яких сьогодні надається великого значення [4], думки не такі однозначні. Так, деякі автори повідомляють про хоч і не виражену, але сприятливу дію статинів на ЛПВЩ [5], інші — про відсутність такого впливу [6]. Питання потребує подальших досліджень, врахо-



вуючи, що сьогодні рівень ЛПВЩ вважається окремим незалежним предиктором основних серцево-судинних подій у хворих на ІХС [4].

Безперечним лідером серед статинів є аторвастатин, що виявився найефективнішим для зниження рівня усіх ліпопротеїдів, окрім ЛПВЩ [7].

Сьогодні, відповідно до рекомендацій української асоціації кардіологів [8], потрібно обов'язково використовувати ліпідознижувальну терапію, у тому числі при гострих коронарних синдромах. При цьому слід пам'ятати, що хворі на ІХС, окрім статинів, застосовують достатній арсенал медикаментозних засобів, спільне призначення яких трапляється в сучасній кардіологічній практиці дуже часто. У традиційній медикаментозній комплекс стабільної стенокардії напруження — найбільш поширеної форми ІХС — входять, в основному, аспірин і гемодинамічні засоби (нітрати,  $\beta$ -блокатори, антагоністи Са), за необхідності додаються гіпотензивні, сечогінні, метаболіти [8]. Одночасне їх використання може посилювати або ослаблювати ліпідокоригувальну дію статинів. Крім того, нині відомо, що деякі препарати кардіологічної групи мають власний гіполіпідемічний ефект, наприклад ніфедипін [9], доксазозин, мікардис, про що повідомлено на російському конгресі «Сахарный диабет и артериальная гипертензия» (2006), а також мексикор [10]. Концентрацію аторвастатину здатні підвищувати ітраконазол, еритроміцин, кларитроміцин, циклоспорин, гемфіброзил [11]. Ці відомості надзвичайно важливі для визначення медикаментозної тактики лікування хворого на ІХС. Проте даних про вплив стандартного медикаментозного комплексу, рекомендованого хворим на стенокардію, на ліпідний спектр крові й, особливо, на рівень ЛПВЩ нами в літературі не виявлено.

**Мета роботи** — вивчити динаміку ліпідного спектра крові під впливом стандартного медикаментозного комплексу у хворих на стабільну стенокардію.

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

Досліджувану групу утворили 25 хворих на стабільну стенокардію напруження I–III функціонального класу, що знаходилися на стаціонарному лікуванні в кардіологічному відділенні військового госпіталю. Діагноз стабільної стенокардії встановлювали відповідно до діагностичних критеріїв і класифікації МОЗ України 2002 р., стадію хронічної серцевої недостатності (ХСН) — за діагностичними критеріями та класифікацією NYHA [8].

Середній вік хворих становив  $(65,00 \pm 2,18)$  року, із них чоловіків — 21, жінок — 4. Супровідна артеріальна гіпертензія виявлена у 76,0 % хворих (II ст. — 14 осіб, III ст. — 5 осіб) і ХСН — у 72 % хворих (I ст. — 12 осіб, II ст. — 6 осіб).

Стандартний медикаментозний комплекс, рекомендований українською асоціацією кардіологів [8], включав нітрати,  $\beta$ -блокатори, статини, аспірин. У хворих із супровідною артеріальною гіпертензією при недостатньому контролі артеріального тиску застосовували інгібітори АПФ, а з супровідною серцевою недостатністю — сечогінні препарати (фуросемід, верошпірон). Середній період спостереження становив  $(30,88 \pm 2,41)$  доби.

Усім хворим до і після курсу лікування проводили взяття крові з периферичної вени для дослідження ліпідного спектра. Аналізу піддалися такі показники: ХС,  $\beta$ -ліпопротеїди ( $\beta$ -ЛП), ТГ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ, ЛПВЩ, індекс атерогенності (ІА). Показники ліпідограми (ХС,  $\beta$ -ЛП, ТГ, ЛПНЩ, ЛПВЩ) досліджували на автоматичному біохімічному аналізаторі Cobas Mira Plus (Швейцарія) з використанням наборів реактивів

фірми “BIOLATEST” (Чехія). Інші показники (ЛПДНЩ, ІА) визначалися розрахунковим методом за такими формулами:

$$\text{ЛПДНЩ} = \text{ХС} - \text{ЛПВЩ} - \text{ЛПНЩ}$$

$$\text{ІА} = \frac{\text{ХС} - \text{ЛПВЩ}}{\text{ЛПВЩ}}$$

Методики і розрахунки, що використовувалися для дослідження клінічної ліпідограми, загальноприйняті, затверджені МОЗ України і широко представлені у відповідних методичних вказівках і порадику до використання в клінічній практиці [12].

Отриманий матеріал обробляли з використанням статистичної програми “STATISTICA 6.0”. Результати представлені як середнє значення і помилка середнього ( $M \pm m$ ). Усі дані, отримані в дослідженні, були піддані обробці методом варіаційної статистики з використанням t-критерію Стьюдента. Відмінності між параметрами, що вивчаються, вважалися вірогідними в діапазоні  $p < 0,05$ .

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

Аналіз отриманих результатів показав, що у хворих на стенокардію початковий рівень більшості атерогенних ліпідних фракцій (ХС,  $\beta$ -ЛП, ЛПНЩ, ЛПДНЩ) перевищував нормативні значення, що збігається з думкою багатьох дослідників щодо формування коронаросклерозу [3]. Виняток становили ТГ і ЛПВЩ, рівні яких початково знаходилися в межах норми. Відповідно до цього, більш інформативний, інтегральний показник ІА, що відбиває співвідношення атерогенних фракцій і антиатерогенних, був значно підвищений і сягав  $(5,06 \pm 0,73)$  при нормі не більше 3. Для наочності усі вищеперелічені показники представлені у табл. 1.

Аналіз отриманих результатів за усіма показниками, що вивчалися у процесі лікування

Таблиця 1  
Рівні початкових показників ліпідного спектра крові у хворих на стабільну стенокардію напруження (порівняно з нормою)

Показник	Норма	Хворі, М±m
Загальний холестерин, ммоль/л	<5,2 (4,5–5,0 при ІХС)	5,85±0,26
β-ЛП, од.	35–55	63,32±4,80
Тригліцериди, ммоль/л	0,5–2,1	1,52±0,13
ЛПНЩ, ммоль/л	<2,2	2,87±0,38
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,3–1,0	1,69±0,22
ЛПВЩ, ммоль/л	0,9–1,9	1,22±0,12
Індекс атерогенності	<3	5,06±0,73

вищеописаним медикаментозним комплексом, представлений у табл. 2.

З табл. 2 видно, що даний медикаментозний комплекс мав найбільший ліпідокоригувальний ефект на загальний холестерин і β-ЛП, які змінилися значно (ХС — (5,85±0,26) ммоль/л до лікування і (5,01±0,21) ммоль/л після лікування; β-ЛП — (63,32±4,80) од. до лікування і (52,68±3,20) од. після лікування), причому різниця була вірогідною ( $p < 0,05$ ). Виявлена також помірно виражена тенденція до зниження ЛПНЩ — (2,87±0,38) ммоль/л до лікування і (2,32±0,29) ммоль/л після ліку-

вання, яка, однак, не досягає ступеня вірогідності ( $p > 0,05$  при  $t=1,15$ ).

Необхідно відзначити, що впливу даного медикаментозного комплексу на ЛПДНЩ і ТГ практично виявлено не було. Так, якщо рівні ЛПДНЩ мали малозначну тенденцію до зменшення — (1,69±0,22) ммоль/л до лікування і (1,55±0,19) ммоль/л після лікування ( $p > 0,05$ ), то рівень ТГ взагалі не змінився — (1,52±0,13) ммоль/л до лікування і (1,53±0,12) ммоль/л після лікування ( $p > 0,05$ ). Показник ЛПВЩ, що цікавив нас найбільше, після лікування погіршав, що виразилося в зменшенні його рівня — (1,22±0,12) ммоль/л до лікування і (1,07±0,07) ммоль/л після лікування. Хоча ця зміна не мала характеру вірогідності ( $p > 0,05$ ), проте тенденція була досить вираженою ( $t=1,04$ ).

Незважаючи на те, що рівні ХС і β-ЛП під впливом стандартного медикаментозного комплексу знизилися значно і вірогідно, відсутність змін рівня ТГ і навіть зменшення рівня ЛПВЩ не дозволили інтегральному показнику ІА значно і вірогідно змінити своє значення (5,06±0,73) до лікування і (4,21±0,48) після лікування ( $p > 0,05$ ) і досягнути показників норми (не більше 3).

Підбиваючи підсумки, слід сказати, що стандартний медикаментозний комплекс для хворих на стенокардію напруження, який включає нітрати,

β-блокатори, аторвастатин, аспірин і інгібітор АПФ, у разі недостатнього контролю гіпертензії справляв вірогідну ліпідокоригувальну дію лише на ХС і β-ЛП, значно менше і невірогідно він впливав на ЛПНЩ і ЛПДНЩ, взагалі не впливав на рівень ТГ крові та зменшував рівень антиатерогенних ліпідів — ЛПВЩ. Враховуючи доведену здатність аторвастатину зменшувати рівні ХС, ЛПНЩ і ТГ, слід зробити висновки про нівеляцію його гіпотригліцеридемічної дії за рахунок впливу стандартного медикаментозного комплексу, а також погіршення показників ЛПВЩ з тієї ж причини. Це диктує необхідність додаткової ліпідокоригувальної корекції для хворих із початково підвищеними цифрами ТГ і зниженими показниками ЛПВЩ.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Копица Н. П. Оценка риска при остром коронарном синдроме / Н. П. Копица // Практична ангіологія. — 2009. — № 6/2 (спецвипуск). — С. 12–16.
2. Kannel W. B. Contribution of the Framingham study to preventive cardiology / W. B. Kannel // J. Amer. Col. Cardiol. — 1990. — Vol. 15 (1). — P. 206–211.
3. Nissen S. E. Statin therapy, LDL-Cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease / S. E. Nissen, E. M. Tuzcu, P. Schoenhagen // N. Engl. J. Med. — 2005. — Vol. 352 (1). — P. 29–38.
4. HDL Cholesterol, Very Low Levels of LDL Cholesterol, and Cardiovascular Events / P. Barter, A. M. Gotto, J. C. LaRosa [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2007. — N 357. — P. 1301–1310.
5. Polymorphisms in the multidrug resistance-1 (MDR1) gene influence the response to atorvastatin treatment in a gender-specific manner / K. Kajinami, M. E. Brousseau, J. M. Ordovas [et al.] // Am. J. Cardiol. — 2004. — N 93 (8). — P. 1046–1050.
6. Lescol Intervention Prevention Study (LIPS) Investigators. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial / P. W. Serruys, P. de Feyter, C. Macaya [et al.] // JAMA. — 2002. — N 287 (24). — P. 3259–3261.
7. Comparisons of effects of statins (atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, and simvastatin) on fasting and

Таблиця 2  
Динаміка показників ліпідного спектра крові під впливом стандартного медикаментозного комплексу для стабільної стенокардії напруження

Показник	До лікування	Після лікування	P
Загальний холестерин, ммоль/л	5,85±0,26	5,01±0,21	<0,05
β-ЛП, од.	63,32±4,80	52,68±3,20	<0,05
Тригліцериди, ммоль/л	1,52±0,13	1,53±0,12	>0,05
ЛПНЩ, ммоль/л	2,87±0,38	2,32±0,29	>0,05
ЛПДНЩ, ммоль/л	1,69±0,22	1,55±0,19	>0,05
ЛПВЩ, ммоль/л	1,22±0,12	1,07±0,07	>0,05
Індекс атерогенності	5,06±0,73	4,21±0,48	>0,05

postprandial lipoproteins in patients with coronary heart disease versus control subjects / E. J. Schaefer, J. R. McNamara, T. Tayler [et al.] // *Am. J. Cardiol.* — 2004. — N 93 (1). — P. 31–39.

8. Коваленко В. М. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, схеми діагностики та лікування / В. М. Коваленко, М. І. Лутай. — К. : МОРІОН, 2002. — 72 с.

9. Теплова Н. В. Лечение артериальной гипертензии новой формой нифедипина [Электронный ресурс] / Н. В. Теплова // Межрегион. мед. интернет-портал INTERMED. RU

10. Клинико-экспериментальное исследование противоишемической и гиполипидемической активности мексикора / Л. Ж. Сернов, Д. Д. Смирнов, Г. Ж. Шапошникова, Н. Ж. Гуршова // Клинические исследования

лекарственных средств в России. — 2004. — № 1. — С. 24–28.

11. Lennernas H. Clinical pharmacokinetics of atorvastatin / H. Lennernas // *Clin. Pharmacokinet.* — 2003. — N 42 (13). — P. 1141–1160.

12. Назаренко Г. И. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований / Г. И. Назаренко, А. А. Кишкун. — М. : Медицина, 2006. — 544 с.

УДК 616.12-009.72-085.224-06:616.15-074

К. О. Золотарьова, О. В. Соломко

#### ВПЛИВ СТАНДАРТНОГО МЕДИКАМЕНТОЗНОГО КОМПЛЕКСУ ДЛЯ ХВОРИХ ІЗ СТАБІЛЬНОЮ СТЕНОКАРДІЄЮ НАПРУЖЕННЯ НА ЛІПІДНИЙ СПЕКТР КРОВІ

У статті містяться результати дослідження динаміки ліпідного спектра крові під впливом стандартного медикаментозного комплексу для хворих на стабільну стенокардію напруження, який включає нітрати, β-блокатори, статини, аспірин. Отримані дані показали найбільш позитивний ліпідокорегувальний ефект для загального холестерину і β-ліпопротеїдів, помірне зниження рівня ліпопротеїдів низької щільності та дуже низької щільності, практично відсутність впливу на тригліцериди. Виявлена також негативна дія на рівень ліпопротеїдів високої щільності. Отримані результати свідчать про необхідність додаткової корекції для хворих із підвищеними показниками тригліцеридів і зниженими показниками ліпопротеїдів високої щільності.

**Ключові слова:** ішемічна хвороба серця, ліпідний обмін, стандартний медикаментозний комплекс.

UDC 616.12-009.72-085.224-06:616.15-074

К. О. Zolotaryova, O. V. Solomko

#### EFFECT OF STANDARD MEDICATION COMPLEX FOR PATIENTS SUFFERING FROM EXERTIONAL ANGINA PECTORIS ON BLOOD LIPID SPECTRUM

The article contains the results of the dynamics of blood lipid spectrum under the influence of the standard medication complex for patients suffering from exertional angina pectoris, which includes nitrates, β-blockers, statins, aspirin. The obtained results showed the positive lipid-correction effect for total cholesterol and β-lipoproteins, moderate reduction of low density and very low density lipoprotein and the lack of effect on triglycerides. A negative influence on the high density lipoproteins level is revealed. The results indicate the need for additional correction for the patients with elevated triglycerides and reduced indices of high density lipoproteins.

**Key words:** ischemic heart disease, lipid metabolism, standard medication.

УДК 616.62-002-036.1

А. В. Зубаренко, д-р мед. наук, проф.,

Т. В. Стоева, канд. мед. наук, доц.,

Т. Л. Годлевская

## ПОКАЗАТЕЛИ УРОФЛОУМЕТРИИ В РАЗЛИЧНЫХ УСЛОВИЯХ ПСИХОРЕАКТИВНОГО СОСТОЯНИЯ ДЕТЕЙ

Одесский национальный медицинский университет

Определение показателей уродинамики нижних мочевыводящих путей имеет важное значение для повышения эффективности диагностики заболеваний мочевыделительной системы [1; 4; 8]. Нарушения мочевого выделения в детском возрасте весьма распространены и встречаются у 30 % детей в возрасте от 4 до 15 лет [1]. В 5 лет нейрогенные нарушения наблюдаются у 15–20 % детей, а к моменту поступления в школу — у 7–12 % [4]. Уродинамика нижних мочевыводящих путей в детском воз-

расте в значительной мере определяется особенностями психоэмоционального состояния ребенка, его личностными особенностями восприятия действия факторов внешней среды [2; 3]. До последнего времени не изучены особенности урофлоуметрии у детей с различной психореактивностью.

Поэтому целью настоящей работы было определение особенностей показателей урофлоуметрии у детей в возрасте 5–12 лет с различным уровнем реактивной и личностной тревожности.

#### Материалы и методы исследования

В работе обследовали 90 детей (42 девочки и 48 мальчиков) в возрасте 5–12 лет, которые предъявляли жалобы на дизурические нарушения. Общий объем выделенной мочи (мочевого пузыря) составлял от 50 до 200 мл. В исследовании принимали участие дети, находящиеся на оздоровительном лечении в санатории «Зеленая горка».

В работе применяли уродинамическую систему (УДС) ACS 180 Plus (MENFIS BioMed.,



**Показатели урофлоуметрии  
у детей с объемом выделенной мочи менее 200 мл  
(первое проведение урофлоуметрии), M±m**

Показатели	Значение
Объем выделенной мочи, мл	113,5±10,9
Время задержки, с	4,67±0,50
Максимальная скорость тока мочи, мл/с	17,94±0,60
Средняя скорость тока мочи, мл/с	9,18±0,40
Время достижения максимальной скорости тока мочи, с	6,66±0,50
Время мочеиспускания, с	12,99±1,00
Корректированная скорость тока мочи, мл/с	1,50±0,05

Таблица 2

**Выраженность реактивной и личностной тревожности  
у детей при проведении урофлоуметрии, n=90**

Период исследования, уровень выраженности тревожности	Виды тревожности		Период исследования, уровень выраженности тревожности	Виды тревожности	
	Реактивная	Личностная		Реактивная	Личностная
Первое исследование			Повторное исследование		
Высокий	24	12	Высокий	13	9
Средний	42	48	Средний	21	36
Низкий	24	30	Низкий	56	45

США). В некоторых случаях урофлоуметрию сочетали с одновременной записью внутрипузырного и внутрибрюшного давления, электромиографией мышц тазового дна и цистографией (видеоуродинамикой).

При проведении урофлоуметрии определяли ряд показателей, представленных в табл. 1.

Для определения психоэмоционального состояния ребенка применяли тесты Спилбергера — Ханина, позволяющие определить уровень реактивной и личностной тревожности [5–7]. Учитывая значение адаптации к обстановке, в которой у ребенка проводится урофлоуметрия, проводили сравнительную оценку результатов повторных исследований.

Полученные результаты обрабатывали статистически с применением общепринятых в медико-биологических исследованиях критериев оценки различий между группами. Выраженность взаимосвязи показателей урофлоуметрии и психореактивности оценивали с помощью расчета коэффициента парной линейной корреляции.

### Результаты исследования и их обсуждение

Применение теста Спилбергера — Ханина показало, что высокая реактивная тревожность при первом урофлоуметрическом исследовании была отмечена у 26,7 % обследованных детей при такой же выраженности низкого уровня тревожности (табл. 2). Личностная тревожность высокого уровня при этом наблюдалась в 13,3 % всех исследований, низкого уровня — в 33,3 %. В то же время, после повторного исследования реактивная тревожность высокого уровня выраженности отмечена только в 14,4 % всех исследований, т. е. уменьшилась в 1,85 раза (см. табл. 2). При этом возрастало число пациентов с низким уровнем реактивной тревожности, которая в данный период была отмечена в 62,2 % всех исследований, т. е. увеличилась в 2,33 раза (см. табл. 2). Во время повтор-

ного исследования высокий уровень личностной тревожности регистрировался в 10,0 % всех наблюдений, т. е. практически не изменилось число пациентов с данным уровнем тревожности, тогда как низкий уровень отмечался в 50,0 % всех исследований, что было в 1,5 раза выше, чем после первого исследования (см. табл. 2).

Определение показателей при повторной урофлоуметрии показало сокращение периода задержки мочеиспускания на 16,1 % по сравнению с аналогичным показателем, который был определен в период первого сеанса урофлоуметрии (P<0,05) (рис. 1). При этом также отмечалось некоторое (на 7,3 %) возрастание показателя

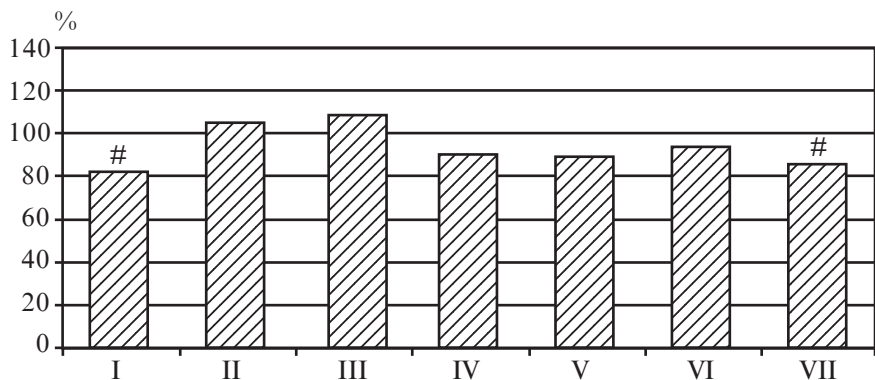


Рис. 1. Показатели повторной урофлоуметрии в подгруппе пациентов с объемом мочевого пузыря от 50 до 200 мл

Обозначения. По оси абсцисс: I — время задержки мочеиспускания; II — максимальная скорость тока мочи; III — средняя скорость тока мочи; IV — время достижения максимальной скорости тока мочи; V — время мочеиспускания; VI — объем выделенной мочи; VII — корректированная скорость тока мочи; по оси ординат — величина исследуемого показателя по отношению к таковой, измеренной при первом сеансе урофлоуметрии (100 %). # — P<0,05 по сравнению с показателем, определенным при первом сеансе урофлоуметрии (ANOVA + Newman-Keuls тест)

максимальной скорости тока мочи при увеличении средней скорости тока мочи на 10,1 % ( $P>0,05$ ) (см. рис. 1). Наряду с этим сокращалось время достижения максимальной скорости тока мочи на 7,4 % и на 8,2 % — время мочеиспускания ( $P>0,05$ ) (см. рис. 1). Корректированная величина скорости тока мочи была на 14,8 % меньше таковой, наблюдавшейся у пациентов после первого сеанса урофлоуметрии ( $P<0,05$ ) (см. рис. 1).

Группировка детей по признаку различной выраженности реактивной тревожности, определяемой как при первой, так и повторной урофлоуметрии, показала, что в подгруппе испытуемых с высоким уровнем реактивной тревожности отмечено достоверное увеличение времени мочеиспускания — на 15,2 % по сравнению с соответствующим показателем, определенным на первом сеансе урофлоуметрии ( $P<0,05$ ) (рис. 2, а). Также следует отметить выраженную тенденцию к увеличению задержки начала мочеиспускания — на 11,7 % ( $P=0,049$ ) (см. рис. 2, а). В подгруппе пациентов с низкой тревожностью регистрировалось достоверное (на 22,7 %) сокращение времени задержки мочеиспускания ( $P<0,05$ ) (см. рис. 2, а). Кроме того, в данной подгруппе отмечалось незначительное (на 8,9 %) увеличение максимальной скорости тока мочи ( $P>0,05$ ) с достоверным (на 12,4 %) возрастанием средней скорости тока мочи ( $P<0,05$ ) (см. рис. 2, а). Время достижения максимальной скорости тока мочи сокращалось на 17,2 %, а время мочеиспускания — на 26,7 % ( $P<0,05$ ). Одновременно регистрировалось незначительное (на 7,5 %) ( $P>0,05$ ) увеличение объема выделенной мочи при снижении скорректированной скорости тока мочи на 23,9 % ( $P<0,05$ ) (см. рис. 2, а).

В подгруппе испытуемых с высокой личностной тревож-

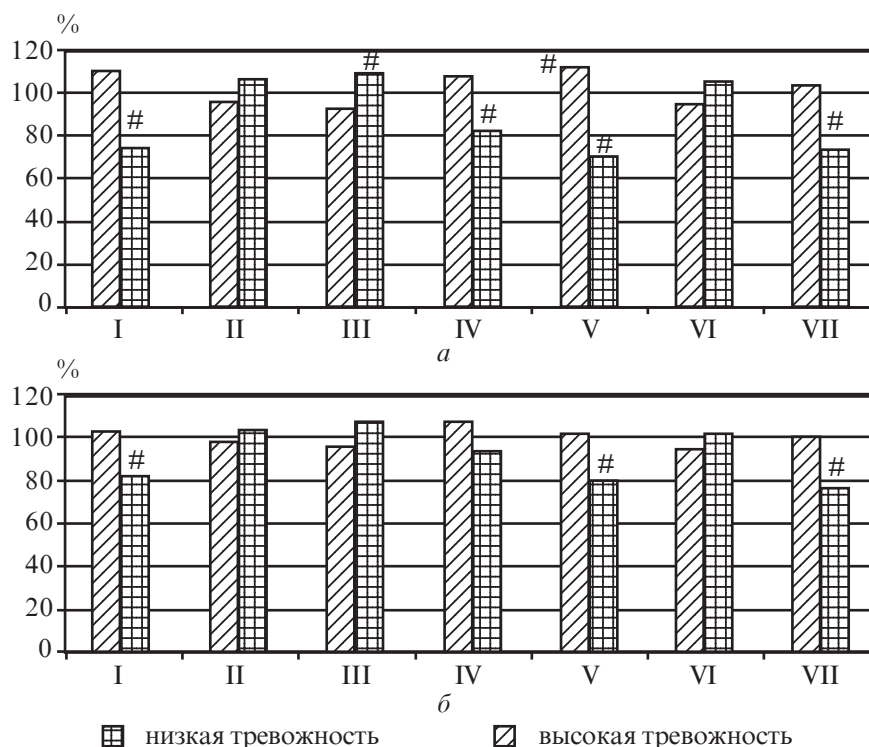


Рис. 2. Показатели урофлоуметрии у пациентов с разным уровнем выраженности реактивной (а) и личностной (б) тревожности

Обозначения. По оси абсцисс — те же, что на рис. 1; по оси ординат — исследуемые показатели в процентах по отношению к средним показателям в группе при проведении первой урофлоуметрии, принятым за 100 %. # —  $P<0,05$  по сравнению с показателем, определенным при первом сеансе урофлоуметрии (ANOVA + Newman-Keuls тест)

ностью не отмечалось отличий исследуемых показателей повторной урофлоуметрии по сравнению с первым исследованием уродинамики. В то же время, у пациентов с низким уровнем личностной тревожности регистрировалось достоверное (на 16,3 %) уменьшение времени задержки мочеиспускания, времени мочеиспускания — на 18,3 %, а также снижение показателя скорректированной скорости тока мочи — на 21,2 % ( $P<0,05$ ) (рис. 2, б).

Парный линейный коэффициент корреляции ( $r$ ) между показателем задержки мочеиспускания и уровнем реактивной тревожности составил 0,82, а для личностной тревожности — 0,35.

Таким образом, представленные результаты показали, что повторный сеанс урофлоуметрии характеризуется определенной динамикой урофлоуметрических показателей по сравнению с результатами его пер-

вичного проведения. Наиболее выраженными отличиями являются сокращение времени задержки мочеиспускания, а также снижение показателя скорректированной скорости тока мочи.

Подобные различия можно объяснить психоэмоциональной адаптацией ребенка к процедуре урофлоуметрических измерений, что в наших исследованиях выражалось в значительном снижении показателей реактивной тревожности детей при повторном проведении урофлоуметрии. Так, во время первого посещения и проведения урофлоуметрии высокий уровень реактивной тревожности отмечается у четверти всех исследуемых, причем данный показатель имел выраженную положительную динамику снижения во время повторного исследования. Личностная тревожность высокого уровня была представлена у значительно меньшей — десятой — части всех исследуе-

мых, причем данный показатель не имел выраженного характера снижения при повторном исследовании. Следует отметить, что при проведении у детей диагностических процедур, вызывающих психоэмоциональное напряжение (например, эзофагогастроскопии) до начала процедуры у трети пациентов отмечался высокий уровень личностной тревожности, при этом личностная тревожность преобладала над реактивной [3]. В нашей работе отмечены обратные соотношения между реактивной и личностной тревожностью, что можно объяснить влиянием на ребенка социальной среды как основного фактора — источника тревожности. С другой стороны, учитывая генетическую предрасположенность к формированию тревожных состояний [2; 3], можно предположить роль данного фактора в формировании функциональных нарушений уродинамики нижних мочевыводящих путей.

Значение тревожности как фактора, определяющего особенности уродинамики, установлено при перегруппировании детей по признаку выраженности тревожности. Полученные результаты показали, что у детей, имеющих низкий уровень реактивной тревожности, отличия показателей урофлоуграммы от таковых, определенных в группе в целом при первом сеансе урофлоуметрии, являются наиболее многочисленными и разнообразными по сравнению с усредненными результатами без учета степени тревожности. Так, отмечалось сокращение времени задержки мочеиспускания, возрастание средней скорости тока мочи, времени достижения максимальной скорости тока мочи, времени мочеиспускания при снижении скорректированной скорости тока мочи. В то же время, у пациентов с высоким уровнем реактивной тревожности соот-

ветствующие отличия были менее выраженными и касались только увеличения времени мочеиспускания. Следует подчеркнуть, что в подгруппе с высоким уровнем реактивной тревожности наблюдается противоположный характер изменений показателей урофлоуграммы, что также свидетельствует в пользу возможного значения фактора тревожности в соответствующих функциональных нарушениях уродинамики нижних мочевыводящих путей.

У детей с высоким уровнем личностной тревожности отличия не были достоверными, тогда как низкий уровень личностной тревожности ассоциировался с уменьшением времени задержки мочеиспускания, времени мочеиспускания, а также снижением показателя скорректированной скорости тока мочи. Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о менее выраженной зависимости динамических нарушений мочеиспускания от уровня личностной тревожности.

Полученные результаты также свидетельствуют о том, что низкая тревожность детей определяет благоприятную динамику показателей урофлоуграммы, тогда как высокая степень тревожности сопровождается противоположным характером изменений уродинамики нижних мочевыводящих путей.

### Выводы

1. При проведении повторного исследования уровень реактивной тревожности снижается — число детей с высоким уровнем тревожности уменьшается в 1,85 раза, а с низким уровнем тревожности — возрастает в 2,33 раза по сравнению с соответствующими показателями до первой урофлоуметрии; число детей с низким уровнем личностной тревожности возрастает в полтора раза.

2. У детей с низким уровнем реактивной тревожности

сокращается время задержки мочеиспускания (на 22,7 %), возрастает средняя скорость тока мочи (на 12,4 %), уменьшается время достижения максимальной скорости тока мочи (на 17,2 %), время мочеиспускания (на 26,7 %) при снижении скорректированной скорости тока мочи на 23,9 % по сравнению с показателями в группе, определенными при первой урофлоуметрии. У детей с высоким уровнем реактивной тревожности на 15,2 % увеличивалось время мочеиспускания.

3. У детей с низким уровнем личностной тревожности уменьшается время задержки мочеиспускания (на 16,3 %), время мочеиспускания (на 18,3 %), снижается показатель скорректированной скорости тока мочи (на 21,2 %).

### ЛИТЕРАТУРА

1. Аляев Ю. Г. Расстройства мочеиспускания / Ю. Г. Аляев, В. А. Григорян, З. К. Гаджиева. — М.: Литтерра, 2006. — 208 с.
2. Антропов Ю. Ф. Психосоматические расстройства у детей и подростков / Ю. Ф. Антропов // Рос. психиатр. журнал. — 1998. — № 3. — С. 63–70.
3. Собчик А. Н. Введение в психологию индивидуальности. Теория и практика психодиагностики / А. Н. Собчик. — М.: ИПП, 1999–2000. — 589 с.
4. Джавад-Заде М. Д. Нейрогенные дисфункции мочевого пузыря / М. Д. Джавад-Заде, В. М. Державин, Е. Л. Вишневский. — М.: Медицина, 1989. — 382 с.
5. Спилбергер Ч. Д. Стресс и тревога в спорте / Ч. Д. Спилбергер. — М.: Спорт, 1983. — С. 55–70.
6. Ханин Ю. Л. Исследование тревоги в спорте / Ю. Л. Ханин // Вопросы психологии. — 1978. — № 6. — С. 94–106.
7. Gudjonsson G. H. Interrogative suggestibility: its relationship with assertiveness, social evaluative anxiety, state anxiety and method of coping / G. H. Gudjonsson // Brit. J. Clin. Psychol. — 1988. — Vol. 27, Pt. 2. — P. 159–166.
8. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents. Report from the Standardization Committee of the International Children's Continence Society / T. Neveus, A. von Gontard, P. Hoebeke [et al.] // Neurourol. Urodyn. — 2007. — Vol. 26, N 1. — P. 90–102.



У детей в возрасте 5–12 лет при повторной урофлоуметрии отмечено снижение уровня тревожности. Показатели уродинамики претерпевали благоприятную динамику при снижении уровня реактивной тревожности. Так, отмечалось сокращение времени задержки мочеиспускания, возрастание средней скорости тока мочи, уменьшение времени достижения максимальной скорости тока мочи, времени мочеиспускания при снижении скорректированной скорости тока мочи по сравнению с показателями в группе, определенными при первой урофлоуметрии. У детей с высоким уровнем реактивной тревожности отмечалось увеличение времени мочеиспускания на 15,2 %. Снижение личностной тревожности сопровождалось уменьшением времени задержки мочеиспускания, времени мочеиспускания, а также снижением показателя скорректированной скорости тока мочи.

**Ключевые слова:** дети, уродинамика, нижние мочевыводящие пути, урофлоуметрия, тревожность.

Repeated uroflowmetry performed in children of 5–12 years old revealed the reduction of anxiety level. Uroflowmetric indices demonstrated positive dynamics under conditions of reduced reactive anxiety: the reduced time of urination retention along with the increased average velocity of urine flow, decreased time of both achievement of maximal urine velocity flow and general time of urination and reduced time of corrected velocity of urine flow have been seen when compared with the corresponded data determined during the first uroflowmetric trial. In those children with high level of reactive anxiety the increased general time of urination by 15.2% have been registered. The reduction of personal anxiety was followed by decreased time of both urination retention and general time of urination as well as by reduction of corrected velocity of urine flow.

**Key words:** children, urodynamics, low urinary tract, uroflowmetry, anxiety.

УДК 616.379-008.64:615.273.3:577.175.722

О. В. Коноваленко

## СУЧАСНІ ШЛЯХИ ПОКРАЩАННЯ ГЛІКЕМІЧНОГО КОНТРОЛЮ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

*Одеський національний медичний університет*

Згідно з висновками ВООЗ, цукровий діабет (ЦД) має всі ознаки неінфекційної епідемії. За прогнозами, у 2025 р. у світі близько 300 млн людей хворітимуть на ЦД, а частка хворих на ЦД 2 типу дорівнюватиме приблизно 90 % [1]. Тому захворюваність на ЦД набуває глобального характеру і стає значною медико-соціальною проблемою для всіх країн. Гіперглікемія несприятливо впливає на кровеносні судини, ліпіди і коагуляцію, що призводить до мікро- та макроангіопатій. Ці ушкодження опосередковуються через низку послідовних і супровідних фотохімічних процесів, із яких деякі є спільними для великих і малих судин [2]. Як показала низка досліджень, зокрема UKPDS, інтенсивний контроль гіперглікемії зменшує ризик мікросудинних ускладнень, таких як нефропатія та ретинопатія [3].

Зважаючи на те, що інсуліни середньої та тривалої дії не забезпечують достатньої імітації вмісту базального інсуліну, була впроваджена методика постійної підшкірної ін'єкції інсуліну (ППІ). Ця методика забезпечує більш точне надходження інсуліну до організму і знижує ризик гіпоглікемій більшою мірою, ніж MDI [4]. У хворих на ЦД 1 типу за ППІ вірогідно нижчою була добова потреба в інсуліні, ніж у хворих, які отримували MDI-терапію [5].

Водночас у сучасних умовах ще більшої актуальності набувають слова Джосліна про те, що «інсулінотерапія — втрата часу і ресурсів, якщо хворий не проводить самоконтроль». Численні дослідження показали, що пацієнти, які проводять частий контроль глюкози, мають кращі показники компенсації та більш низький

рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>) [6].

Глікозильований гемоглобін (HbA<sub>1c</sub>) є інтегрованим показником компенсації вуглеводного обміну протягом останніх 60–90 днів (час напіввиведення гемоглобіну з кровообігу). Тож ВООЗ (1999) рекомендує визначати даний показник щоквартально [7].

**Метою** даного дослідження було вивчення порівняльної ефективності ППІ та безперервного моніторингу глікемії (БМГ) на рівень HbA<sub>1c</sub> і фруктозаміну у хворих на ЦД 1 і 2 типу.

### Матеріали та методи дослідження

У дослідженні було проаналізовано дані 120 хворих на ЦД, серед яких 70 (58,3 %) пацієнтів страждали на ЦД 1 типу, решта — 50 (41,7 %) осіб — на ЦД 2 типу. Усі пацієнти

хворіли на ЦД більше ніж 1 рік і отримували стандартну інсулінотерапію понад 3 міс. Усі хворі мали рівень гемоглобіну  $A_{1c}$  понад 8,5 %; рівень глюкози натщесерце — понад 8 ммоль/л і постпрандіальний рівень глюкози — понад 11,0 ммоль/л. Аналіз рівня  $HbA_{1c}$  і фруктозаміну проводили за допомогою *PyroCard Reader II* (Голландія) та автоматичного біохімічного аналізатора *A-15 Biosystems* (Іспанія) через 2 та 6 міс. після початку інсулінотерапії. За допомогою ППІ вводили глюлізин (групи 3, 4) або проводили інсулінотерапію за допомогою комбінації ізофан інсулін + аспарт інсулін (багаторазова щоденна ін'єкція інсуліну — БЩІ) (групи 1, 2). Застосовували препарати епайдра (глюлізин, виробництво *Sanofi Aventis*), протафан флекспен (ізофан інсулін, виробництво *Novo Nordisk*), новорапід (аспарт інсулін, виробництво *Novo Nordisk*). Для ППІ використовували прилад *Medtronic MiniMed Insulin Pump 712 (USA)*.

Контролювали рівень глюкози за допомогою глюкометра (групи 1, 3) або системи БМГ (групи 2, 4). Дослідження проводили на базі Одеського національного медичного університету і багатопрофільної діагностичної лабораторії (Одеса).

### Результати дослідження та їх обговорення

Застосування комбінації БЩІ-терапії з БМГ протягом 2 і 6 міс. у хворих на ЦД 1 типу знизило рівень  $HbA_{1c}$  на 11,4 і 22,3 % відповідно порівняно з хворими, які отримували БЩІ-терапію ( $P > 0,05$ ) (табл. 1, рисунок). Також використання вищезазваної комбінації протягом 6 міс. привело до зниження початкового рівня  $HbA_{1c}$  на 23,5 % ( $P < 0,05$ ).

Протягом 2 і 6 міс. ППІ знизила рівень  $HbA_{1c}$  у хворих на ЦД 1 типу на 34,1 і 29,1 % відповідно порівняно з групою,

в якій хворі отримували БЩІ-терапію, і на 30,8 і 29,9 % відповідно щодо початкового рівня ( $P < 0,05$ ). Також ППІ протягом 2 міс. забезпечувала зниження рівня  $HbA_{1c}$  на 25,7 % щодо хворих, у яких комбінували БЩІ-терапію з БМГ ( $P < 0,05$ ).

Поєднання інсулінової помпи з БМГ забезпечувало найнижчий рівень  $HbA_{1c}$  у хворих на ЦД 1 типу. Так, вищезазване поєднання знижувало рівень  $HbA_{1c}$  на 45,5 і 52,1 % відповідно порівняно з хворими, які отримували БЩІ-терапію; на 38,5 і 38,6 % відповідно порівняно з пацієнтами, які були

на БЩІ та на безперервному моніторингу рівня глюкози; на 31,7 % (6-місячне лікування) порівняно з хворими з ізолюваним використанням ППІ ( $P < 0,05$ ). Поєднання ППІ з БМГ протягом 2 і 6 міс. забезпечувало зниження рівня  $HbA_{1c}$  на 44,6 і 53,7 % відповідно порівняно з вихідним рівнем даної групи ( $P < 0,05$ ).

У хворих на ЦД 2 типу поєднання БЩІ-терапії з БМГ протягом 2 і 6 міс. забезпечувало зниження показника  $HbA_{1c}$  на 29,0 і 30,9 % відповідно порівняно з БЩІ-терапією, а також на 29,0 і 38,4 % відповідно порівняно з комбінацією

Таблиця 1

Рівень глікозильованого гемоглобіну під час багаторазової щоденної ін'єкції інсуліну, постійної підшкірної ін'єкції інсуліну та безперервного моніторингу глікемії у хворих на цукровий діабет 1 і 2 типу

Режим лікування	Глікозильований гемоглобін, %		
	Вихідний рівень	Через 2 міс.	Через 6 міс.
ЦД 1 типу			
БЩІ	12,5±1,5	12,3±1,2	11,7±1,3
БЩІ + БМГ	11,9±1,2	10,9±1,1	9,1±0,9*
ППІ	11,7±0,9	8,1±0,7*	8,2±0,6*
ППІ + БМГ	12,1±1,1*#	6,7±0,9*	5,6±0,8*#
ЦД 2 типу			
БЩІ	14,0±1,5	13,8±1,3	12,3±1,2
БЩІ + БМГ	13,8±1,1	9,8±1,2*	8,5±1,3*
ППІ	13,4±1,4	7,2±1,2*	6,5±0,9*

Примітка. \* —  $P < 0,05$  щодо вихідного рівня відповідної групи; # —  $P < 0,05$  щодо результатів 2-місячного лікування відповідної групи.

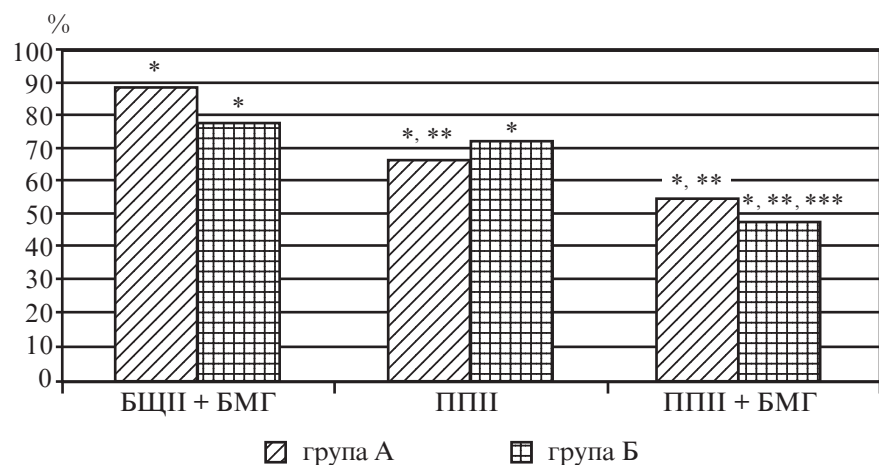


Рисунок. Рівень глікозильованого гемоглобіну під час БЩІ, ППІ та БМГ у хворих на ЦД 1 типу: \* —  $P < 0,05$  щодо групи хворих, які отримували БЩІ і прийняті за 100 %; \*\* —  $P < 0,05$  щодо групи 2; \*\*\* —  $P < 0,05$  щодо групи 3; група А — 2-місячне лікування; група Б — 6-місячне лікування

**Рівень фруктозаміну під час багаторазової щоденної ін'єкції інсуліну, постійної підшкірної ін'єкції інсуліну та безперервного моніторингу глікемії у хворих на цукровий діабет 1 і 2 типу**

Режим лікування	Рівень фруктозаміну, ммоль/л		
	Вихідний рівень	Через 2 міс.	Через 6 міс.
ЦД 1 типу			
БЩП	423,5±46,3	425,2±45,4	387,7±51,2
БЩП + БМГ	426,2±49,3	409,5±48,2	352,5±46,7
ППП	420,6±48,9	352,1±45,3	284,5±50,8*
ППП + БМГ	427,4±45,6	285,7±48,4*	255,3±44,6*
ЦД 2 типу			
БЩП	450,6±50,2	443,4±55,0	390,8±53,6
БЩП + БМГ	444,5±51,9	402,0±52,5	333,2±56,4*
ППП	439,4±52,5	335,7±50,8*	285,5±50,1*

Примітка. \* —  $P < 0,05$  щодо вихідного рівня відповідної групи.

БЩП-терапії та БМГ ( $P < 0,05$ ) (див. табл. 1).

У результаті застосування ППП протягом 2 і 6 міс. рівень  $HbA_{1c}$  знизився на 47,8 і 47,2 % відповідно порівняно з групою БЩП-терапії; знизився на 26,5 і 23,5 % відповідно порівняно з групою БЩП-терапії та БМГ; також знизився на 46,3 і 51,5 % відповідно порівняно з вихідним рівнем ( $P < 0,05$ ).

Але найбільше зниження рівня  $HbA_{1c}$  спостерігали при поєднаному використанні ППП з БМГ протягом 2 і 6 міс. Так, вищевказана комбінація знижувала рівень  $HbA_{1c}$  на 50,7 і 52,8 % відповідно порівняно з хворими, які перебували на БЩП-терапії; на 30,6 і 31,8 % відповідно порівняно з групою, в якій отримували БЩП-терапію разом із БМГ; на 49,6 і 57,0 % відповідно порівняно з початковим показником ( $P < 0,05$ ).

У хворих на ЦД 1 типу застосування БЩП окремо або у поєднанні з БМГ протягом 2 і 6 міс. вірогідно не знижувало рівень фруктозаміну в крові ( $P > 0,05$ ) (табл. 2). При використанні ППП протягом 2 і 6 міс. у хворих на ЦД 1 типу рівень фруктозаміну в крові знизився на 17,2 і 26,6 % відповідно відносно використання БЩП ( $P < 0,05$ ). Також застосування ППП протягом 6 міс. сприяло вірогідному зниженню рівня фруктозаміну на 32,3 % щодо вихідного рівня.

Поєднання ППП з БМГ протягом 2 і 6 міс. у хворих на ЦД 1 типу знизило рівень фруктозаміну в крові на 32,8 і 34,2 % порівняно з БЩП-терапією; на 30,2 і 27,6 % відносно хворих, які поєднували БЩП-терапію з БМГ; на 33,2 і 40,3 % відповідно щодо вихідного рівня ( $P < 0,05$ ).

Отримання хворими з ЦД 2 типу комбінації БЩП з БМГ протягом 6 міс. сприяло вірогідному зниженню рівня фруктозаміну на 25,1 % порівняно з вихідним рівнем (табл. 2). Застосування інсулінової пом-

пи протягом 2 і 6 міс. у хворих на ЦД 2 типу знизило рівень фруктозаміну на 24,3 та 26,9 % відповідно порівняно з БЩП-терапією; на 23,6 і 35,0 % відповідно порівняно з вихідним рівнем фруктозаміну.

Поєднання ППП та БМГ у хворих на ЦД 2 типу протягом 2 і 6 міс. знизило рівень фруктозаміну на 29,0 та 35,5 % відповідно порівняно з БЩП-терапією; на 29,4 і 43,5 % щодо вихідного рівня ( $P < 0,05$ ).

Отже, надалі метою лікування ЦД є зниження рівня  $HbA_{1c}$  нижче 6,5 %; ця величина відображає компенсацію ЦД, тимчасом як показники від 7,1 до 7,5 % — субкомпенсацію, величини понад 7,6 % указують на декомпенсацію [8]. У Європі під час лікування ЦД рекомендується утримувати жорсткий контроль  $HbA_{1c} \leq 6,5-7,0$  %.

У поєднанні з БМГ і ППП окремо змогли найбільше знизити рівень фруктозаміну у хворих на ЦД 1 і 2 типу. Отримані дані корелюють із впливом ППП на рівень  $HbA_{1c}$  і з літературними даними, згідно з яким БЩП (гларгін/детемір) гірше знижує рівень  $HbA_{1c}$  і фруктозаміну, ніж ППП [9].

Поєднання БЩП з БМГ у хворих на ЦД 1 і 2 типу знизило рівень  $HbA_{1c}$ , але компенсації досягти не вдалося. За-

стосування ППП у хворих на ЦД 2 типу забезпечило досягнення стану субкомпенсації. Нарешті, поєднання ППП з БМГ у хворих на ЦД 1 і 2 типу дозволило досягти цільових значень  $HbA_{1c}$  — нижче 6,5 %, що має запобігти розвитку судинних ускладнень ЦД, або загальмувати їх.

### Висновки

Поєднання ППП з БМГ дозволило досягти рекомендованого рівня  $HbA_{1c}$  як у хворих на ЦД 1 типу, так і хворих на ЦД 2 типу.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Дорогой А. П. Тривалість життя, потенційні втрати трудового потенціалу й повикова смертність при цукровому діабеті: динаміка показників / А. П. Дорогой // Международный эндокринологический журнал. — 2007. — № 3 (9). — С. 17–22.
2. Кіхтяк О. П. Патохімічні аспекти розвитку ангіопатій при цукровому діабеті / О. П. Кіхтяк, А. Т. Кіхтяк // Львівський медичний часопис. — 2006. — Т. 12, № 1. — С. 137–144.
3. Волков В. И. Ишемическая болезнь сердца при сахарном диабете 2-го типа: эпидемиология, патофизиология и профилактика / В. И. Волков, С. А. Серик // Международный медицинский журнал. — 2006. — № 4. — С. 41–47.
4. Shalitin S. The Use of Insulin Pump Therapy in the Pediatric Age Group / S. Shalitin, M. Phillip // Horm Res. — 2008, May 20. — Vol.70 (1). — P. 14–21.



5. *Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis* / K. Jeitler, K. Horvath, A. Berghold [et al.] // *Diabetologia*. — 2008, Jun. — Vol. 51 (6). — P. 941–951.

6. Павлова М. Г. Обучение и самоконтроль в комплексном лечении сахарного диабета / М. Г. Павлова // *Международный эндокринологи-*

ческий журнал. — 2007. — № 5 (11). — С. 71–74.

7. Вельков В. В. Поєднане вимірювання рівнів глікозильованого гемоглобіну та С-реактивного білка в оцінці ризику ускладнень цукрового діабету / В. В. Вельков // *Лабораторна діагностика*. — 2008. — № 3 (45). — С. 67–72.

8. Кобалава Ж. Д. Интенсивный контроль артериального давления и гли-

кемии при сахарном диабете 2 типа: что нового? Исследование ADVANCE / Ж. Д. Кобалава, М. А. Ефремцова // *Клиническая фармакология и терапия*. — 2007. — Т. 16, № 4. — С. 20–24.

9. 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.

УДК 616.379-008.64:615.273.3:577.175.722

О. В. Коноваленко

#### СУЧАСНІ ШЛЯХИ ПОКРАЩАННЯ ГЛІКЕМІЧНОГО КОНТРОЛЮ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

Метою даного дослідження було вивчення порівняльної ефективності впливу постійної підшкірної ін'єкції інсуліну (ППІ) і безперервного моніторингу глікемії (БМГ) на рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>) і фруктозаміну у хворих на цукровий діабет (ЦД) 1 і 2 типу.

У поєднанні з БМГ і ППІ окремо змогли значно знизити рівень фруктозаміну у хворих на ЦД 1 і 2 типу. Поєднання багаторазових щоденних ін'єкцій інсуліну (БЩІ) з БМГ у хворих на ЦД 1 і 2 типу знизило рівень HbA<sub>1c</sub>, але компенсації досягти не вдалося. Застосування ППІ у хворих на ЦД 2 типу забезпечило досягнення стану субкомпенсації згідно з рівнем HbA<sub>1c</sub>. Нарешті, поєднання ППІ з БМГ у хворих на ЦД 1 і 2 типу дозволило досягти цільових значень HbA<sub>1c</sub> — нижче 6,5 %, що має запобігти розвитку судинних ускладнень ЦД, або загальмувати їх.

**Ключові слова:** безперервний моніторинг глюкози, постійна підшкірна ін'єкція інсуліну, глікозильований гемоглобін.

UDC 616.379-008.64:615.273.3:577.175.722

O. V. Konovalenko

#### NOVEL WAYS OF IMPROVEMENT OF GLYCEMIC CONTROL IN THE PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

The aim of present research was to study the comparative action of continuous subcutaneous insulin injection (CSII) and continuous glucose monitoring (CGM) in patients with diabetes mellitus (DM) 1 and 2 type on the level of glycosylated haemoglobin (HbA<sub>1c</sub>) and fructosamine.

CSII alone and in combination with CGM could significantly decrease the level of fructosamin in the patients with DM 1 and DM 2 type. Combination of multiple daily insulin injections with CGM in the patients with DM 1 and DM 2 type decreased level of HbA<sub>1c</sub>, but without compensation. Usage of CSII in patients with DM 2 type provided subcompensation state according to HbA<sub>1c</sub>. Finally, combination of CSII with CGM in the patients with DM 1 and DM 2 type allowed to reach recommended level of glycosylated haemoglobin — under 6.5% that will prevent and delay development of diabetic vascular complications.

**Key words:** continuous glucose monitoring, continuous subcutaneous insulin injection, glycosylated haemoglobin.

УДК 618.252:618.36-007.256:618.177-089.888.11

Д. М. Смишляєва

## ДИСОЦІЙОВАНИЙ РОЗВИТОК ПЛОДІВ ПРИ МОНОХОРІАЛЬНІЙ І БІХОРИАЛЬНІЙ ПЛАЦЕНТАЦІЇ ВІД СПОНТАННОЇ ТА ІНДУКОВАНОЇ БАГАТОПЛІДНОЇ ВАГІТНОСТІ

*Одеський національний медичний університет*

Багатоплідні вагітності (БВ) з неоднаковою частотою зустрічаються в різних куточках світу: найчастіше вони виникають у країнах Африки та Південної Америки, найменший рівень виникнення БВ в країнах Далекого Сходу (Японія, Тайвань, Гаваї). Росія й Україна належать до країн із низьким показником БВ [1; 2].

Відомо, що зиготність близнюків є ключовим фактором ризику у розвитку ускладнень

і дизадаптаційних синдромів. Діти з монохоріальних двійнят характеризуються більш високою частотою розвитку синдрому дихальних розладів із більшою схильністю до набрякового, жовтяничного, геморагічного синдромів порівняно з біхоріальними двійнятами [3; 4]. Перинатальна смертність, передчасні пологи при монохоріальній плацентациї у 2–4 рази вищі за такі при біхоріальній незалежно від зиготності. За-

тримка внутрішньоутробного розвитку одного з плодів, яка, як правило, розвивається внаслідок плацентарної недостатності, при БВ зустрічається в 10 разів частіше, ніж при вагітності одним плодом [5; 6]. Різниця маси тіла плодів більше ніж 15–20 % є критерієм дисоційованого розвитку. Найвиразніший ступінь дисоціації спостерігається при синдромі фето-фетальної гемотрансфузії (СФФТ) [7]. Цей синдром

є специфічним ускладненням лише для монозиготних двійнят із монохоріальним біамніотичним типом плацентації, яке спостерігається у 63–74 % однойцевої БВ [2; 5; 7–9]. Діагностується СФФТ у 10–30 % при монохоріальному типі плацентації. Цей синдром розвивається внаслідок наявності судинних анастомозів у плаценті, що може призводити до порушення гемодинаміки та розвитку внутрішньоутробної гіпоксії, а також затримки розвитку одного чи обох плодів. Критеріями діагностики СФФТ є такі: плоди однієї статі, різниця у масі тіла більше 15–20 %, внутрішньоутробна гіпоксія плода [7; 10].

**Метою** нашого дослідження було встановити особливості дисоційованого розвитку у плодів при монохоріальній і біхоріальній плацентаціях від спонтанної та індукованої БВ.

#### Матеріали та методи дослідження

Відповідно до поставленої мети було обстежено 70 випадків БВ, які були розподілені на такі групи:

1) I група — 33 БВ із біхоріальною біамніотичною плацентацією:

— Ia — 16 спонтанних БВ;

— Ib — 17 індукованих методом запліднення *in vitro* БВ;

2) II група — 18 БВ із монохоріальною біамніотичною плацентацією:

— IIa — 14 спонтанних БВ;

— IIб — 4 індукованих методом запліднення *in vitro* БВ;

3) групу контролю утворили 19 спонтанних одноплідних неускладнених вагітностей.

Під час дослідження проведено клініко-статистичний аналіз

перебігу вагітностей, пологів і перинатальної смертності.

Посліди обстежували відразу після народження за методикою А. П. Мілованова і А. І. Брусиловського (1986).

#### Результати дослідження та їх обговорення

Для отримання результатів порівнювали масу плацент від БВ із масою плацент від одноплідної вагітності. При цьому середня маса плацент від БВ (тільки біхоріальних) була вірогідно меншою за масу плацент контрольної групи (таблиця). Можна припустити, що плаценти мали меншу масу через нестачу місця у переповненій матковій порожнині, яка не пристосована для розвитку більше ніж одного плода. При цьому біхоріальні плаценти від спонтанної БВ мали майже таку саму масу, як аналогічні від індукованих БВ. Монохоріальні плаценти в обох групах спостереження не відрізнялися між собою за масою та важили більше, ніж у групі контролю, через те, що монохоріальний послід мав забезпечити життєдіяльність одразу двох плодів.

За товщиною плаценти в усіх групах спостереження не відрізнялися.

Усі близнюки, незалежно від плацентації та шляху настання БВ, мали масу вірогідно меншу від маси новонароджених контрольної групи (див. таблицю).

Дисоціація частіше спостерігалася при монохоріальній плацентації та найбільшою була у групі IIб (50 %). Зокрема, дисоціація частіше виникала у плацентах від індукованих вагітностей порівняно зі спон-

танными БВ (у 35,2 % випадків у Ib групі та у 50 % випадків у IIб групі).

Гостре багатоводдя у поєднанні з дисоційованим розвитком плодів може бути першим клінічним проявом СФФТ [7]. У нашому дослідженні привертає увагу той факт, що, незважаючи на те, що в групі з індукованим багатопліддям частіше виявлялася різниця маси тіла більше 15 %, у жодному разі антенатально не було зафіксовано зміни кількості навколоплідної рідини. Проте у групі Ia в 50 % випадків дисоціації маси плодів при народженні під час моніторингових ультразвукових досліджень (УЗД) було діагностовано багатоводдя одного з плодів. У групі IIa у 7,1 % випадків виявилось одночасне багатоводдя одного та маловоддя іншого плода.

У Ia групі у 25 % випадків за допомогою УЗД було виявлено багатоводдя одного з плодів, у 12,5 % — маловоддя одного з плодів та у 6,2 % знайдено багатоводдя одного з одночасним маловоддям іншого близнюка.

Таким чином, можна припустити, що дисоціація може не супроводжуватися зміною кількості навколоплідної рідини, тимчасом як і наявність багатоводдя/маловоддя не завжди супроводжується затримкою розвитку одного з плодів.

У I групі у 60 % випадків дисоціація виникала між одностатевими двійнятами, привертає увагу той факт, що більшість із них (40 %) були чоловічої статі. У II групі дисоціація між одностатевими плодами виявлялась у пере-

Таблиця

Макроскопічні характеристики плацент новонароджених

Характеристики	Біхоріальні, I група		Монохоріальні, II група		Група контролю
	Спонтанні БВ, Ia	Індуковані БВ, Ib	Спонтанні БВ, IIa	Індуковані БВ, IIб	
Маса плацент	407,5±13,5*	423,08±16,70*	729,3±25,5*	730,0±25,5*	523,70±5,64
Товщина плацент	2,68±0,11	2,38±0,12	2,75±0,31	2,50±0,19	2,55±0,07
Маса дітей	2588,5±111,7*	2583,5±85,2*	2470,7±111,3*	2326,2±50,2*	3495,70±68,05

Примітка. \* — відмінності з контролем вірогідні (P<0,05).

важній більшості випадків (85,7 %), причому дисоціація виникала, на відміну від I групи, частіше серед плодів жіночої статі (57,1 %).

Таким чином, можна зробити припущення, що дисоційований розвиток виникає частіше при монохоріальній плацентації та між одностатевими плодами.

У літературі наявні дані, що частота дисоційованого розвитку плодів при БВ знижується зі збільшенням терміну пологів, тобто дисоційований розвиток плодів при БВ частіше трапляється при передчасних пологах [11]. У дослідженні були отримані суперечливі результати: переважна більшість дисоційованих двійнят в обох групах спостереження була отримана при термінових пологах.

### Висновки

1. Біхоріальні плаценти, незалежно від їхнього генезу, мали меншу масу, ніж плаценти контрольної групи. Монохоріальні плаценти, незалежно від їхнього генезу, навпаки, мали більшу масу, ніж плаценти контрольної групи.

2. Усі близнюки, незалежно від плацентації та шляху настання багатопліддя, мали масу вірогідно меншу, ніж у новонароджених контрольної групи.

3. Дисоціація (різниця маси тіла на 15–20 % і більше) частіше спостерігалася при монохоріальній плацентації та найбільшою була у групі індукованого методом запліднення *in vitro* багатопліддя з монохоріальною біамніотичною плацентацією.

4. Дисоціація не в усіх випадках супроводжувалася зміною кількості навколоплідної рідини, тимчасом як і наявність багатоводдя/маловоддя не завжди супроводжувалася затримкою розвитку одного з плодів.

5. Дисоційований розвиток частіше спостерігався між одностатевими плодами.

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Причины перинатальной смертности при многоплодных родах* / О. Г. Фролова, Т. Н. Пугачева, Е. Е. Макарова, В. Н. Юдаев // *Акушерство и гинекология*. — 2002. — № 6. — С. 28–30.
2. *Многоплодная беременность: вопросы методологии и эпидемиологии* / О. Г. Фролова, С. В. Глиняная, И. А. Ильичева [и др.] // Там же. — 2001. — № 2. — С. 3–5.
3. *Федерякина О. Б. Особенности течения периода ранней неонатальной адаптации у близнецов в зависимости от типа зиготности* / О. Б. Федерякина, А. Ф. Виноградова // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 1998. — № 2. — С. 17–20.
4. *Перинатальные исходы при многоплодной беременности* / Л. Г. Сичинава, О. Б. Панина, С. А. Калашников, А. С. Ермолаев // *Акушер-*

*ство и гинекология*. — 2006. — № 4. — С. 10–14.

5. *Ультразвуковая диагностика в тактике ведения беременности и родов при многоплодии* / Л. Г. Сичинава, О. Б. Панина, С. А. Калашников, М. Б. Висайтова // Там же. — 2001. — № 6. — С. 5–9.

6. *Камінський В. В. Багатоплідна вагітність: нові аспекти проблеми за умов застосування допоміжних репродуктивних технологій* / В. В. Камінський, Л. І. Прокопів // Там же. — 2006. — № 6. — С. 85–92.

7. *Корчинська О. О. Особливості перебігу вагітності та пологів при синдромі фето-фетальної трансфузії (СФФТ)* / О. О. Корчинська, У. В. Волошина, Л. В. Теличко // *Здоров'я жінки*. — 2010. — № 1 (47). — С. 137–139.

8. *Пьянков А. В. Синдром фето-фетальной гемотрансфузии при одной двойне: диагностика и перспективы пренатального лечения* / А. В. Пьянков, Л. С. Ходасевич, И. А. Рогозин // *Акушерство и гинекология*. — 1999. — № 5. — С. 6–8.

9. *Ткаченко А. В. Особливості плацентації при багатоплідності різного генезу* / А. В. Ткаченко // *Репродуктивное здоровье женщины*. — 2005. — № 4 (24). — С. 83–92.

10. *Влияние фето-фетального трансфузионного синдрома на течение беременности и исход родов при многоплодии* / А. В. Жарких, В. Г. Сюсюка, С. П. Онопченко [и др.] // *Збірник праць Кримського держ. мед. ун-ту ім. С. І. Георгієвського*. — 2006. — № 1. — С. 56–57.

11. *Баева И. Ю. Анатомо-метрическая характеристика плодов и новорожденных близнецов при многоплодной беременности* : автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.02 «Анатомия человека» / И. Ю. Баева. — Оренбург, 2005. — 18 с.

УДК 618.252:618.36-007.256:618.177-089.888.11

Д. М. Смишляева

### ДИСОЦІЙОВАНИЙ РОЗВИТОК ПЛОДІВ ПРИ МОНОХОРІАЛЬНІЙ І БІХОРІАЛЬНІЙ ПЛАЦЕНТАЦІЇ ВІД СПОНТАННОЇ ТА ІНДУКОВАНОЇ БАГАТОПЛІДНОЇ ВАГІТНОСТІ

У статті розглянуті особливості дисоційованого розвитку плодів при монохоріальній і біхоріальній плацентаціях залежно від різного шляху настання багатоплідної вагітності. Встановлено, що дисоціація частіше спостерігалася при монохоріальній плацентації та найбільшою була у групі з індукованою методом *in vitro* монохоріальною біамніотичною плацентацією. Дисоційований розвиток частіше спостерігався між одностатевими плодами. Дисоціація не в усіх випадках супроводжувалася зміною кількості навколоплідної рідини, тимчасом як і наявність багатоводдя/маловоддя не завжди супроводжувалася затримкою розвитку одного з плодів.

**Ключові слова:** дисоційований розвиток, багатоплідна вагітність, плацентація.

UDC 618.252:618.36-007.256:618.177-089.888.11

D. M. Smyshlyayeva

### THE FETAL DISSOCIATED DEVELOPMENT IN MONOCHORIONIC AND BICHORIONIC PLACENTATIONS IN SPONTANEOUS AND INDUCED MULTIPLE PREGNANCIES

The article deals with the peculiarities of the fetal dissociated development in monochorionic and bichorionic placentation according to various ways of the multiple pregnancies beginning. It was determined that dissociation occurred in monochorionic placentation more often. Most often dissociation occurred in group of monochorionic multiple pregnancies induced by *in vitro* fertilization method. More often dissociated development was present in same-sex twins. The dissociation was not always accompanied by variation of amniotic fluid. Polyhydramnios/oligohydramnios was not always accompanied by arrested development in one of the twins.

**Key words:** dissociated development, multiple pregnancy, placentation.



И. Ф. Костюк, *д-р мед. наук, проф.*,  
 А. А. Калмыков, *канд. мед. наук*,  
 В. Л. Прохоренко, *канд. мед. наук*,  
 В. П. Брыкалин, *канд. мед. наук*

## КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНИЧЕСКОГО БРОНХИТА И ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ГЕНЕЗА У РАБОТНИКОВ ПЫЛЕВЫХ ПРОФЕССИЙ МАШИНОСТРОЕНИЯ

*Харьковский национальный медицинский университет*

Изложенный материал является фрагментом научно-исследовательской работы кафедры внутренних и профессиональных болезней Харьковского национального медицинского университета на тему: «Диагностические и терапевтические аспекты гемодинамических нарушений при хроническом обструктивном заболевании легких профессионального генеза» (государственный регистрационный номер 0110U001813).

Одной из актуальных проблем пульмонологии и медицины труда является частое развитие пылевого бронхита (ПБ) и его быстрая трансформация в хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) [1]. Данная пылевая патология характеризуется целым рядом клинических и патогенетических особенностей в сравнении с аналогичными заболеваниями инфекционной и иной «непылевой» природы [2; 3]. Более того, механизм развития респираторной патологии у работников отдельных отраслей промышленности отличается при воздействии на них различных видов пыли [2].

Несомненна роль ранней диагностики прогрессирующего патологического процесса в своевременной и более эффективной терапевтической коррекции заболевания [4]. В

этом процессе исключительное значение имеет оценка результатов доступных в практике здравоохранения общеклинических методов диагностики.

**Цель** настоящего исследования — изучить особенности клинического течения профессиональной бронхолегочной патологии (ПБ, ХОЗЛ) у рабочих пылевых профессий машиностроения.

### Материалы и методы исследования

В условиях стационара НИИ гигиены труда и профзаболеваний Харьковского национального медицинского университета было обследовано 102 мужчины, больных ПБ и ХОЗЛ, — рабочих пылевых профессий машиностроительных предприятий Харькова. Возраст обследованных лиц колебался от 35 до 60 лет (в среднем  $(52,30 \pm 4,71)$  лет).

Диагностика проводилась в соответствии с критериями GOLD — Global Initiative for Obstructive Lung Disease [1] и национальными клиническими протоколами [5] с учетом отраслевых нормативных документов [6]. Группа пациентов с ПБ включала 25 (24,5 %) человек, диагноз ХОЗЛ I стадии установлен у 28 (27,5 %) лиц, ХОЗЛ II стадии — у 49 (48,0 %). Контрольную группу составили 15 практически здоровых

добровольцев. Все группы сопоставимы по возрасту.

Клиническое обследование больных проводилось по общепринятой схеме. Выраженность таких клинических симптомов, как кашель и одышка, оценивалась на основании балльных шкал: кашель — по 5-балльной шкале, одышка — по 10-балльной шкале Борга [7]. Толерантность к физической нагрузке определялась с помощью теста с 6-минутной ходьбой в соответствии со стандартным протоколом [8].

Функция внешнего дыхания оценивалась с помощью компьютерной спирографии («MasterScreen», Erich Jaeger, Германия). Анализ результатов исследования проводился методами параметрической статистики (оценка средних величин и ошибок среднего, достоверность различия по критерию Стьюдента, корреляция по Пирсону). Использовались программное обеспечение Excel 2003, Statistica 7.0.

### Результаты исследования и их обсуждение

Среди обследованных лиц было 50 (49,0 %) литейщиков, 16 (15,7 %) шлифовщиков, 36 (35,3 %) электросварщиков. Согласно данным санитарно-гигиенической характеристики условий труда, основным неблагоприятным фактором у обследованных рабочих в про-

цессе трудовой деятельности являлась производственная пыль, превышающая предельно допустимые концентрации в несколько раз.

Известно, что продолжительность контакта с пылью играет существенную роль в возникновении и развитии ПБ [2]. В среднем производственный стаж обследованных лиц составил  $(20,70 \pm 2,05)$  лет. Преобладали рабочие со стажем более 15 лет. Согласно анамнестическим данным, длительность профессионального бронхита была установлена от 1 до 22 лет (в среднем  $(9,30 \pm 1,18)$  лет), преобладали пациенты с анамнезом заболевания 6–10 лет.

Установлена зависимость темпов прогрессирования ПБ от частоты обострения заболевания [2]. У обследованных больных частота обострения ПБ колебалась от 1 до 5 раз в год (в среднем  $(3,40 \pm 0,15)$  раз в год).

Особое место в развитии хронической бронхолегочной патологии занимает курение [1; 3]. Среди обследованных нами лиц 68 (66,7 %) человек курили, 22 (21,6 %) — курили в прошлом и 12 (11,8 %) — не курили. Индекс курильщика от 10 до 25 пачек/лет определялся у 45,6 % курящих лиц. Многочисленной была группа так называемых злостных курильщиков с индексом курящего человека более 25 пачек/лет (36,7 %). В среднем интенсивность курения составила  $(22,50 \pm 2,68)$  пачек/лет.

При оценке клинических особенностей заболевания у обследованного контингента лиц было установлено, что клиническая картина определялась степенью выраженности патологического процесса. Прогрессирование заболеваний сопровождалось более частыми обострениями, появлялась и нарастала одышка, снижались показатели  $ОФВ_1$  и  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ , понижалась толерантность к физической нагрузке (таблица).

В проспективных рандомизированных исследованиях доказана существенная роль частоты обострения бронхолегочной патологии в прогрессировании патологического процесса [4]. У обследованных пациентов имело место увеличение количества обострений по мере прогрессирования заболевания, что согласуется с данными других авторов [9].

Клиническая симптоматика по мере увеличения степени тяжести ПБ нарастала и имела следующие особенности. Наиболее характерной и постоянной жалобой у обследованных больных был кашель. Этот признак отличался в приведенных группах. Среди больных с ПБ

без обструкции и ХОЗЛ I стадии кашель беспокоил большинство пациентов, носил исключительно сухой характер, отмечался преимущественно в утренние часы и незначительно отличался по интенсивности.

В то же время, среди больных с ХОЗЛ II стадии кашель отмечен у всех обследованных, в 17,8 % случаев он был продуктивным, у 53,7 % возникал по утрам, тогда как у 46,4 % пациентов отмечался на протяжении дня, был более интенсивным ( $(2,00 \pm 0,14)$  баллов).

Одышка как субъективное проявление бронхиальной обструкции выявлялась у всех больных с ХОЗЛ, чаще отмечалась при заболевании II ста-

Таблица

Клинические показатели профессионального бронхита у обследованных лиц

Показатели	ПБ (необстр.), n = 25	ХОЗЛ I ст., n = 28	ХОЗЛ II ст., n = 49
Продолжительность ПБ, лет, $M \pm m$	$5,90 \pm 0,72$	$6,60 \pm 0,59$	$12,00 \pm 1,12$
Количество обострений ПБ за год, $M \pm m$	$1,45 \pm 0,20$	$2,85 \pm 0,20$	$3,85 \pm 0,28$
Кашель			
— частота, %	94,3	94,5	100
— характер:			
сухой, %	100	100	82,2
влажный, %	—	—	17,8
— время возникновения:			
преимущественно утром, %	88,9	86,2	53,7
на протяжении дня, %	11,2	13,8	46,4
— интенсивность, баллы, $M \pm m$	$1,15 \pm 0,12$	$1,22 \pm 0,13$	$2,00 \pm 0,14$
Одышка			
— частота, %	—	28,7	79,8
— условия возникновения:			
привычная физическая нагрузка, %	—	100	54,7
незначительная физическая нагрузка, %	—	—	45,3
— выраженность одышки в баллах, $M \pm m$	—	$2,67 \pm 0,36$	$3,65 \pm 0,14$
Потребность в бронхолитиках короткого действия, ингаляций в сутки, $M \pm m$	—	$0,15 \pm 0,02$	$1,35 \pm 0,10$
$ОФВ_1$ , % от должного, $M \pm m$	$87,90 \pm 0,14$	$84,40 \pm 8,07$	$60,80 \pm 5,91$
$ОФВ_1/ФЖЕЛ$ , %, $M \pm m$	$78,60 \pm 8,38$	$64,80 \pm 5,74$	$55,90 \pm 5,26$
Расстояние 6-минутной ходьбы, м, $M \pm m$	$546,0 \pm 52,0$	$411,0 \pm 30,7$	$345,0 \pm 25,7$

дии, чем при ХОЗЛ I стадии ( $p < 0,05$ ). Имелись отличия в возникновении одышки: если при ХОЗЛ I стадии при незначительной физической нагрузке одышка не возникала ни у одного пациента, то при II стадии — в 45,3 % случаев. Выраженность одышки, определяемая с помощью шкалы Борга, также нарастала ( $p < 0,05$ ). Потребность в бронхолитиках короткого действия была выше при ХОЗЛ II стадии, чем при заболевании I стадии ( $p < 0,01$ ).

Дополнили клиническую картину болезни данные спирометрического исследования, позволившие выделить особенности изменения скоростных показателей выдоха. Так, если снижение  $ОФВ_1$  у больных с ХОЗЛ I стадии в сравнении с больными с необструктивным ПБ было незначительным, то в группе больных с ХОЗЛ II стадии отмечено достоверное снижение этого показателя в сравнении с больными с ХОЗЛ I стадии и ПБ без обструкции ( $p < 0,05$ ). Значение  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  было сниженным уже при ХОЗЛ I стадии в сравнении с необструктивным ПБ ( $p < 0,05$ ). При ХОЗЛ II стадии оно оказалось еще более низким ( $p < 0,05$ ). Полученные сведения согласуются с литературными данными о большей диагностической ценности отношения  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  на ранних этапах развития бронхиальной обструкции, в то время как показатель  $ОФВ_1$  имеет значение для диагностики степени тяжести ХОЗЛ [1].

Проведение теста с 6-минутной ходьбой выявило достоверное снижение пройденного расстояния в группах больных с ХОЗЛ I и II стадий в сравнении с контролем ( $p < 0,05$ ). В то же время, при необструктивном ПБ снижение этого показателя в сравнении с контролем оказалось статистически недостоверным ( $p > 0,05$ ).

Результаты проведенного корреляционного анализа позволили оценить у обследо-

ванных больных связи отдельных клинических показателей между собой. Длительность и частота обострений ПБ (ХОЗЛ) были взаимосвязаны ( $r = 0,50$ ;  $p < 0,05$ ). Роль продолжительности контакта рабочих с пылью в развитии и течении бронхолегочной патологии подтверждал тот факт, что при увеличении пылевого стажа длительность заболеваний снижалась ( $r = -0,43$ ;  $p < 0,05$ ), а частота обострений повышалась ( $r = 0,51$ ;  $p < 0,05$ ). Наиболее характерной и постоянной жалобой у обследованных больных был кашель. Его интенсивность нарастала по мере увеличения длительности заболевания и частоты обострений ( $r = 0,39$  и  $r = 0,36$  соответственно,  $p < 0,1$ ). В развитии симптома одышки при бронхите непосредственную роль играют нарушения вентиляционной функции легких с развитием гипоксемии и гиперкапнии [10]. Об этом свидетельствовала прямая корреляционная связь выраженности одышки (по шкале Борга) со спирометрическими показателями:  $ОФВ_1$  ( $r = -0,70$ ;  $p < 0,01$ ), индексом  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  ( $r = -0,68$ ;  $p < 0,01$ ). Выраженность одышки была связана с частотой обострения ПБ ( $r = 0,46$ ;  $p < 0,05$ ). Приведенные данные подтверждают нарастание выраженности клинической симптоматики хронического бронхита по мере учащения обострений, что не противоречит мнению других авторов [2; 10]. Положительная корреляционная связь между выраженностью одышки и интенсивностью кашля ( $r = 0,41$ ;  $p < 0,05$ ), возможно, обусловлена наличием общих механизмов их развития.

### Выводы

1. Характер взаимосвязей между длительностью и частотой обострений заболеваний (ПБ и ХОЗЛ), продолжительностью контакта с пылью позволяет рассматривать данные показатели клинического тече-

ния заболевания в качестве критериев и предикторов прогрессирования ПБ.

2. Выраженность одышки, величина  $ОФВ_1$  и пройденное пациентом расстояние в тесте с 6-минутной ходьбой могут применяться для оценки функционального состояния респираторной системы у больных с ПБ и ХОЗЛ.

**Перспективы дальнейших исследований** заключаются в оценке клинических особенностей ПБ и ХОЗЛ в различных профессиональных группах, в зависимости от наличия сопутствующей патологии, а также анализе взаимосвязи клинических показателей и патогенетических факторов развития и прогрессирования пылевой патологии бронхолегочной системы.

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung disease* : (Based on an April 1998 NHLBI/WHO Workshop. Updated 2009) [Электронный ресурс]. — Режим доступа : <http://www.goldcopd.org>.
2. Кононова І. Г. Сучасні проблеми санітарно-епідеміологічного нагляду на підприємствах машинобудування / І. Г. Кононова // Український журнал з проблем медицини праці. — 2009. — № 4. — С. 32–37.
3. Перцева Т. О. Аналіз причин та структури загострення хронічного обструктивного захворювання легень / Т. О. Перцева, О. В. Плеханова // Медичні перспективи. — 2009. — № 2. — С. 68–70.
4. *Качество жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: можем ли мы ожидать большего?* (Результаты национального исследования ИКАР-ХОЗЛ) / А. Г. Чучалин, А. С. Белевский, С. И. Овчаренко [и др.] // Пульмонология. — 2006. — № 5. — С. 19–27.
5. *Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія»* : наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007. — К. : Міністерство охорони здоров'я України, 2007. — 15 с.
6. *Про затвердження переліку професійних захворювань* : постанова Кабінету Міністрів України № 1662 від 08.11.2000. — К., 2000. — 26 с.



7. Borg G. Psychophysical bases of perceived exertion / G. Borg // Med. Sci. Sports Exerc. — 1982. — N 14. — P. 377–381.

8. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test // Am. J.

Respir. Crit. Care Med. — 2002. — N 166. — P. 111–117.

9. Кундієв Ю. І. Порівняльна характеристика стану професійної захворюваності в Україні і світі / Ю. І. Кундієв, А. М. Нагорна, Л. О. Добро-

вольський // Український журнал з проблем медицини праці. — 2009. — № 2. — С. 3–11.

10. Чучалин А. Г. Одышка: патофизиологические и клинические аспекты / А. Г. Чучалин // Пульмонология. — 2004. — № 5. — С. 6–16.

УДК 616.233-002+616.24-007.272]-036.1-057-07:613.633:621  
И. Ф. Костюк, А. А. Калмыков, В. Л. Прохоренко,  
В. П. Брыкалин

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНИЧЕСКОГО БРОНХИТА И ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ГЕНЕЗА У РАБОТНИКОВ ПЫЛЕВЫХ ПРОФЕССИЙ МАШИНОСТРОЕНИЯ

Обследовано 102 мужчины (25 человек с пылевым бронхитом (ПБ), 28 лиц с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ) I стадии, 49 больных с ХОЗЛ II стадии). Контроль — 15 практически здоровых добровольцев. Средний возраст — (52,30±4,71) лет, средний производственный стаж — (20,70±2,05) лет. Показано, что длительность, частота обострений ПБ и ХОЗЛ, продолжительность контакта с пылью могут служить клиническими критериями и предикторами прогрессирования заболеваний. Определенные выраженности одышки, величину ОФВ<sub>1</sub> и пройденное пациентом расстояние в тесте с 6-минутной ходьбой рекомендуется использовать для оценки функционального состояния респираторной системы у больных с ПБ и ХОЗЛ.

**Ключевые слова:** клинические проявления, пылевая патология, хронический бронхит, хроническое обструктивное заболевание легких.

UDC 616.233-002+616.24-007.272]-036.1-057-07:613.633:621  
I. F. Kostyuk, A. A. Kalmykov, V. L. Prokhorenko,  
V. P. Brykalin

CLINICAL CHARACTERISTICS OF CHRONIC BRONCHITIS AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE OF OCCUPATIONAL ORIGIN IN MACHINE-BUILDING INDUSTRY WORKERS

There were examined 102 males (25 men with dust bronchitis (DB), 28 persons with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) of I stage, 49 patients with COPD of II stage). The control group included 15 healthy volunteers. The mean age was (52,30±4,71) years, the mean working experience — (20,70±2,05) years. The clinical course, exacerbation rate per year, term of dust influence may serve as clinical criteria and predictors of disease progression. Intensity of dyspnea, FEV<sub>1</sub> value and distance of 6-minute walk test are recommended to evaluate the respiratory system functional condition in patients with DB and COPD.

**Key words:** clinical manifestation, dust pathology, chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease.

УДК 618.11-005.1-091:001.53

В. О. Ситнікова, д-р мед. наук, проф.,  
Т. О. Ліщиновська

## ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ МОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН У ДЖЕРЕЛАХ АПОПЛЕКСІЇ ЯЄЧНИКІВ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

Одеський національний медичний університет

### Вступ

Апоплексія яєчників упродовж багатьох років посідає друге місце серед невідкладних станів у гінекології. Патологія найчастіше зустрічається у жінок репродуктивного віку [1]. Найчастіше причиною апоплексії яєчників є розрив судин зрілого граафового фолікула, судин строми яєчника, жовтого тіла, кісти жовтого тіла, фолікулярних і ендометріюїдних кіст [2].

У численних дослідженнях, виконаних вітчизняними і зарубіжними вченими, доведено,

що морфологічним субстратом апоплексії яєчника у більшості випадків є кісти жовтого тіла (60,0–82,1 %). Значно рідше інтраабдомінальний крововилив спричиняється розривом стінки фолікулярної (14,0–17,9 %) та ендометріюїдної (2,0–4,5 %) кіст яєчника [3; 4]. Переважну більшість яєчникових кровотеч припиняють і лікують консервативно [5; 6]. Оперативного лікування загалом потребують хворі з яєниковою кровотечею, що не припиняється, вираженим больовим синдромом та за наявності великого об'єму кровотечі [7].

Незважаючи на достатньо вивчені клінічні особливості апоплексії яєчників, у літературі обмаль даних про морфологічні зміни у джерелах апоплексії яєчників залежно від об'єму внутрішньочеревної кровотечі.

**Мета** дослідження — порівняти морфологічні зміни у джерелах апоплексії яєчників із різним об'ємом внутрішньочеревної кровотечі.

### Матеріали та методи дослідження

Було проаналізовано 66 клінічних випадків апоплексії яєч-

ників. Вік хворих варіював від 18 до 35 років (у середньому —  $25,7 \pm 2,1$ ) року). Усім пацієнткам ургентно було виконане лапароскопічне оперативне втручання за загальноприйнятою методикою під ендотрахеальним наркозом із використанням моно- і біполярної електрохірургічної техніки [8]. Патоморфологічному дослідженню підлягали шматочки тканини яєчників, отримані під час операції. Матеріал фіксували у 10%-му нейтральному формаліні, заливали у парафін. Для морфологічного дослідження з кожного блока робили не менше 5–7 ступінчастих зрізів. Депарафіновані зрізи завтовшки 5 мкм забарвлювали гематоксилін-еозином.

#### Результати дослідження та їх обговорення

Залежно від об'єму внутрішньочеревної кровотечі хворі були поділені на три клінічні групи. Перша група — об'єм гемоперитонеума до 150,0 мл (36 пацієнток), друга група — об'єм гемоперитонеума від 150,0 до 500,0 мл (20 хворих), третя група — об'єм гемоперитонеума від 500,0 мл і вище (10 жінок).

При патоморфологічному дослідженні операційного матеріалу пацієнток першої групи було встановлено, що у 10 (27,8%) випадках джерелом апоплексії були ендометріюїдні кісти, у 17 (47,2 %) — кісти жовтого тіла, у 9 (25 %) — жовте тіло з крововиливом.

Серед гінекологічних захворювань у пацієнток першої групи була виявлена така патологія: хронічний сальпінгоофорит — 10 (27,8 %) випадків; серозні кісти великих розмірів — 7 (19,4 %); захворювання шийки матки — 4 (11,1 %); спайкова хвороба органів малого таза II і III ступенів — 8 (22,2 %); у 7 (19,4 %) випадках гінекологічна патологія не була виявлена.

Джерелами апоплексії яєчників у пацієнток другої гру-

пи були: жовте тіло — 7 (35,0 %) випадків; кісти жовтого тіла — 13 (65,0 %).

Серед гінекологічних захворювань у пацієнток другої групи була виявлена така патологія: хронічний сальпінгоофорит — 6 (30,0 %) випадків; серозні кісти великих розмірів із крововиливом — 3 (15,0 %); захворювання шийки матки — 6 (30,0 %); спайкова хвороба органів малого таза II і III ступенів — 4 (20,0 %); у 1 (5,0 %) випадку супровідна гінекологічна патологія не була виявлена.

Джерелами апоплексії яєчників у пацієнток третьої групи були: жовте тіло — 4 (40,0 %) випадки; кісти жовтого тіла — 6 (60,0 %).

Серед гінекологічних захворювань у пацієнток третьої групи була виявлена така патологія: хронічний сальпінгоофорит — 2 (20,0 %) випадки; внутрішній ендометріоз — 3 (30,0 %); спайкова хвороба органів малого таза II і III ступенів — 2 (20,0 %); у 3 (30,0 %) випадках супровідна гінекологічна патологія не була виявлена.

Таким чином, хронічний сальпінгоофорит найчастіше виявлявся у хворих першої та другої груп дослідження. Спайкова хвороба органів малого таза II і III ступенів траплялась однаково часто у всіх трьох групах дослідження. Захворювання шийки матки найчастіше зустрічалися в другій групі дослідження.

При морфологічному дослідженні джерел апоплексії яєчників привертала увагу такі дисциркуляторні розлади, як крововиливи у сполучнотканинну капсулу жовтого тіла та кісти жовтого тіла, шар гранульозо-текалютеїнових клітин, повнокров'я судин мікроциркуляторного русла, наявність тромбів у просвіті судин артеріального та венозного типів, порушення цілісності судинної стінки за наявності або відсутності запальної інфільтрації навколо.

При патоморфологічному дослідженні джерел апоплексії першої групи стінка ендометріюїдних кіст складалася зі сполучної тканини, вистеленої кубічним епітелієм. У цитогенній стромі та тканині яєчника виявлялися ендометріюїдні залози. Вміст кіст був дьогтеподібний, з наявністю гемосидерину.

У стінках ендометріюїдних кіст спостерігався набряк, великоосередкові крововиливи. У судинах мікроциркуляторного русла виявлялися червоні пристінкові тромби, навколо судин — виражений набряк стромы, незначна лейкоцитарна інфільтрація (рис. 1).

Гістологічна будова кіст жовтого тіла характеризувалася наявністю внутрішнього фіброзного шару, за яким розміщувалися шари гранульозо-текалютеїнових клітин і зовнішньої сполучнотканинної капсули. Жовте тіло складалося із зовнішньої сполучнотканинної капсули та шару гранульозо-текалютеїнових клітин.

Кісти жовтого тіла та жовте тіло першої групи спостереження характеризувалися геморагічним вмістом і наявністю гематоми в порожнині, що збігається з даними інших авторів [9].

Таким чином, не виключено, що виникнення гематоми в порожнині пояснювало мінімальний об'єм гемоперитонеума.

Циркуляторні розлади проявлялися помірним повнокров'ям судин мікроциркуляторного русла, наявністю поодиноких червоних пристінкових тромбів у судинах артеріального типу, що, згідно з дослідженнями інших авторів, свідчить про ушкодження судинного ендотелію, оголення ендотеліального шару, що у сукупності призводить до активації тромбоцитів та утворення тромбів [10]. Дисциркуляторні розлади проявлялися дрібноосередковими крововиливами довкола судин, помірним набряком у сполучнотканинній капсулі (рис. 2).

При вивченні джерел апоплексії яєчників другої групи

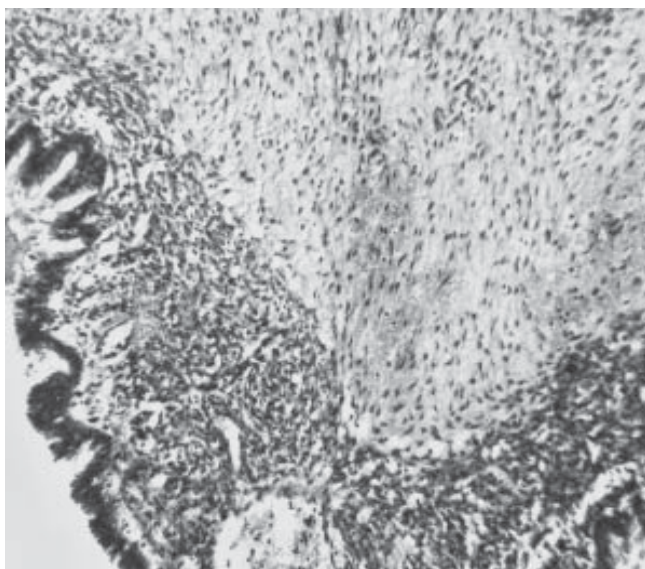


Рис. 1. Жінка 24 років. Об'єм гемоперитонеума 50,0 мл. Стінка ендометріюїдної кісти яєчника з крововиливом. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Ок.  $\times 10$ . Об.  $\times 20$

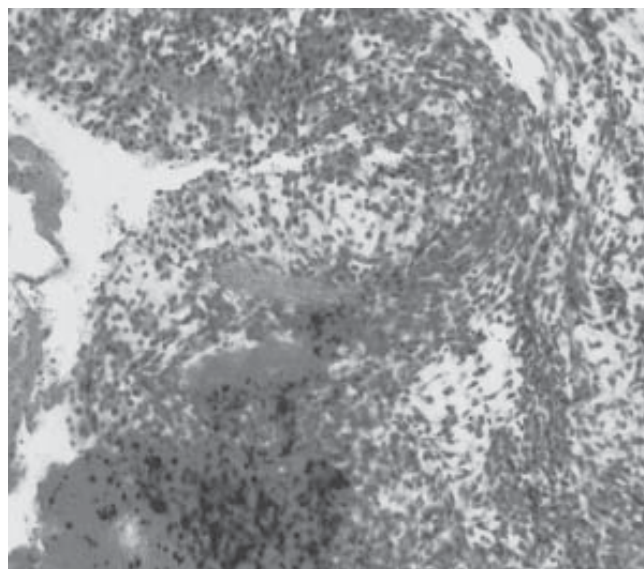


Рис. 2. Жінка 21 року. Об'єм гемоперитонеума 110,0 мл. Ділянка жовтого тіла з тромбом у порожнині. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Ок.  $\times 10$ . Об.  $\times 20$

привертала увагу більш виражені, порівняно з першою групою, дисциркуляторні розлади, які характеризувалися наявністю вираженого набряку сполучнотканинної капсули і кіст жовтого тіла, що супроводжувалося незначною лейкоцитарною та лімфоцитарною інфільтрацією. Судини сполучнотканинної капсули кіст жовтого тіла розташовувалися з різною щільністю, переважали судини артеріального типу з добре розвиненим м'язовим шаром, які чергувалися з полями з незначною кількістю судин і великою кількістю фібробластів (рис. 3). Дисциркуляторні розлади проявлялися великоосередковими крововиливами в сполучнотканинну капсулу і шари гранульозотекальютеїнових клітин із частковою їх деструкцією. Просвіт судин артеріального і венозного типів розширений. У просвіті — помірна кількість еритроцитів, пристінкових червоних тромбів із частковим гемолізом еритроцитів. У 12 випадках базальна мембрана артеріальних судин була розпушена, спостерігалася осередкова десквамація ендотелію.

Таким чином, для другої групи спостережень були характерні великоосередкові крововиливи у сполучнотканинну капсулу жовтого тіла та сполучнотканинну капсулу кісти жовтого тіла з частковою її деструкцією. Зміни у судинах з боку базальної мембрани й ендотелію у судинах артеріального типу не виключають порушення основних функцій ендотелію (паракринної, захисної та синтезу антикоагулянтів) [11; 12].

При порівняльному аналізі джерел апоплексії третьої групи спостережень привертала увагу дисциркуляторні розлади, що виявлялися великоосередковими крововиливами у сполучнотканинну капсулу кісти жовтого тіла і шар гранульозотекальютеїнових клітин з їх деструкцією, великоосередковими крововиливами у тканину яєчника з частковою її деструкцією. Спостерігалися розпушення базальної мембрани артеріальних судин з десквамацією ендотелію, порушення цілісності судинної стінки (рис. 4). Збільшувалася кількість судин з червоними обтуруючими тромбами. На-

вколо судин виявлялася виражена лейкоцитарна інфільтрація.

#### Висновки

1. Найчастіше джерелом апоплексії яєчників є кісти жовтого тіла.

2. Для мінімального об'єму гемоперитонеума характерна наявність тромбів у порожнині кіст або безпосередньо в порожнині жовтого тіла.

3. Існує залежність об'єму гемоперитонеума від дисциркуляторних розладів у джерелі апоплексії.

4. При апоплексіях яєчників у 20 % випадків діагностується спайкова хвороба органів малого таза.

**Перспективи подальших досліджень.** У подальшому планується більш детальне вивчення системи гомеостазу у жінок з апоплексією яєчників.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Гладчук І. З. Апоплексія яєчника в сучасній гінекології / І. З. Гладчук, В. Л. Кожаков, О. В. Якименко // Репродуктивное здоровье женщины. — 2005. — № 4. — С. 56–58.

2. Айлмазян Э. К. Неотложная помощь при экстремальных состояниях в гинекологии / Э. К. Айлмазян,



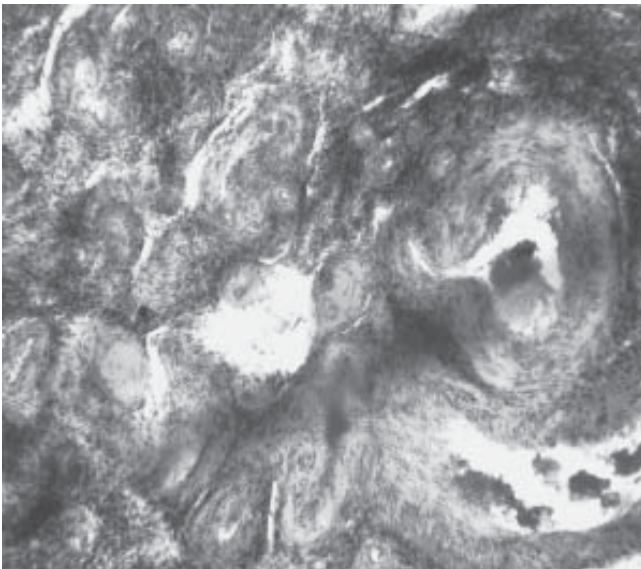


Рис. 3. Жінка 30 років. Об'єм гемоперитонеума 450,0 мл. Ділянка сполучнотканинної капсули жовтого тіла з щільно розташованими судинами артеріального типу. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Ок  $\times$  10. Об.  $\times$  20

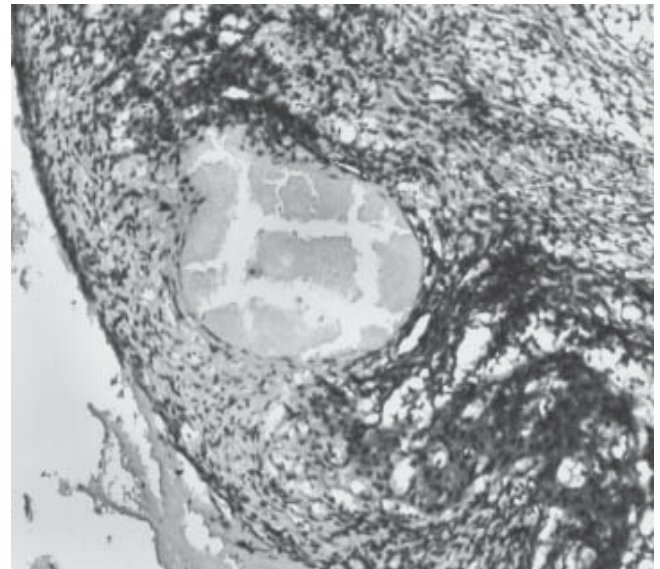


Рис. 4. Жінка 22 років. Об'єм гемоперитонеума 650,0 мл. Тромбоз судини та порушення цілісності судинної стінки. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Ок  $\times$  10. Об.  $\times$  20

И. Т. Рябцева. — М.: Медицинская книга, 2003. — 183 с.

3. Назаренко О. Я. Лапароскопія в діагностиці і лікуванні апоплексії яєчника / О. Я. Назаренко // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. — 2007. — С. 117–119.

4. Применение новинета и кавинтона в комплексной реабилитационной терапии пациенток, перенесших апоплексию яичника / О. Ю. Пивоварова, А. А. Евсеев, Ю. А. Голова [и др.] // Гинекология. — 2003. — Т. 5, № 3. — С. 2–14.

5. Радзинский В. Е. Неудачи репродуктивной хирургии / В. Е. Радзинский, А. О. Духин, А. И. Алев // Технологии XXI века в гинекологии. — М., 2008. — С. 173–175.

6. Archibong E. A. Spontaneous hemoperitoneum from ruptured thecal cyst / E. A. Archibong, M. Eskandar, A. A. Sobande // Saudi Med. J. — 2003, Jan. — Vol. 33 (1). — P. 30–33.

7. Гладчук І. З. Особливості вегетативної регуляції хворих з апоплексією яєчників / І. З. Гладчук, О. Я. Назаренко, Р. С. Вастьянов // Досягнення біології та медицини. — 2009. — № 2. — С. 33–36.

8. Оперативна лапароскопія та штучне запліднення в лікуванні хворих з неплідністю трубного походження / О. М. Юзько, Т. А. Юзько, С. П. Польова, С. Г. Приймак // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2003. — № 6. — С. 111–114.

9. Морфофункціональні особливості придатків матки у жінок ре-

продуктивного віку з пухлиноподібними ураженнями яєчників / І. Б. Вовк, Т. Д. Задорожна, В. К. Кондратюк [та ін.] // Здоров'я жінки. — 2007. — № 1. — С. 169–171.

10. Грицай Н. Н. Система гемостаза при порушенні мозгового кровообігу / Н. Н. Грицай, В. П. Мищенко, В. А. Пинчук // Міжнародний неврологічний журнал. — 2006. — № 5. — С. 12–14.

11. Насонов Е. Антифосфоліпидний синдром / Е. Насонов. — М.: Медицина, 2004. — 243 с.

12. Ендотеліальна дисфункція в генезі перинатальної патології / Г. Т. Сухих, Е. М. Вихляева, Л. В. Ванько [и др.] // Акушерство і гінекологія. — 2008. — № 5. — С. 3–7.

УДК 618.11-005.1-091:001.53

В. О. Ситнікова, Т. О. Ліщиновська

#### ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ МОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН У ДЖЕРЕЛАХ АПОПЛЕКСІЇ ЯЄЧНИКІВ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

Було проаналізовано 66 клінічних випадків апоплексії яєчників у жінок репродуктивного віку. Залежно від об'єму внутрішньочеревної кровотечі хворі були поділені на три клінічні групи: перша група — до 150,0 мл, друга група — від 150,0 до 500,0 мл, третя — вище 500,0 мл. Встановлено, що найчастіше джерелом апоплексії яєчників є кісти жовтого тіла. Існує залежність об'єму гемоперитонеума від дисциркуляторних розладів у джерелі апоплексії.

**Ключові слова:** апоплексія яєчників, жовте тіло, внутрішньочеревна кровотеча.

UDC 618.11-005.1-091:001.53

V. O. Sytnikova, T. O. Lischinovska

#### COMPARATIVE ANALYSIS OF MORPHOLOGICAL CHANGES IN OVARIAN APOPLEXY ORIGIN IN FERTILE AGE WOMEN

There were analysed 6 clinical cases of ovarian apoplexy in the fertile age women. The patients were divided into three groups depending on intraabdominal bleeding volume: the 1st group — up to 150.0 ml, the 2nd group — from 150.0 to 500.0 ml and the 3rd group — over 500.0 ml. It is established that more frequent the source of ovarian apoplexy are corpus luteum cysts. There is dependence of hemoperitoneum volume on circulation disorders in apoplexy origin.

**Key words:** ovarian apoplexy, corpus luteum, intraabdominal bleeding.

А. А. Шудрак, канд. мед. наук,  
Є. В. Цема, канд. мед. наук,  
О. І. Уманець, канд. мед. наук,  
В. С. Нечай,  
О. П. Біба

## ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ МАЛОІНВАЗИВНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ВНУТРІШНІЙ ГЕМОРОЙ

Головний військово-медичний клінічний центр МО України, Київ

### Вступ

Геморой — одне з найпоширеніших захворювань прямої кишки. За даними деяких авторів [2; 5; 7], розповсюдженість захворюваності на геморой становить 130–150 випадків на 1000 дорослого населення. Частота захворювання на геморой у структурі колопроктологічних захворювань коливається від 32 до 42 % [3; 6; 10]. Частка хворих на геморой чоловічої та жіночої статі однакова. Велику соціальну значущість захворюваності на геморой зумовлює значна поширеність цієї хвороби (до 80 %) серед осіб найбільш працездатного віку — від 25 до 54 років [4; 5; 8].

Значна розповсюдженість захворюваності на геморой, яка набуває в індустріально розвинених країнах характеру епідемії, ураження великої кількості людей працездатного віку, тривалий період втрати працездатності — причини, через які геморой належить до невіршених медичних і соціально-економічних проблем людства. За даними провідних колопроктологічних центрів, хірургічного лікування потребують близько 30 % хворих із хронічним гемороєм, через що операції з приводу геморою посідають перше місце у структурі хворих будь-якого колопроктологічного відділення чи центру [2; 6; 7].

Останніми роками з'явилося багато нових методик лікування геморою, у тому числі

малоінвазивних: латексне лікування внутрішніх гемороїдальних вузлів, дезартеризація гемороїдальних вузлів під контролем доплерометрії, інфрачервона фотокоагуляція внутрішніх гемороїдальних вузлів, біполярна електрокоагуляція гемороїдальних вузлів апаратом «Геморон», склеротерапія, методика Лорда тощо. На особливу увагу, на нашу думку, заслуговує методика інфрачервоної фотокоагуляції, яка вирізняється серед інших своєю малоінвазивністю, малотравматичністю, високою ефективністю при хронічному внутрішньому геморої I–II стадії, що кровоточить, легкою переносимістю лікування і добрими безпосередніми результатами лікування — частота незадовільних результатів лікування сягає до 23 % [1; 2; 5; 9].

Зважаючи на вищесказане, ми вирішили проаналізувати віддалені результати лікування хворих із хронічним внутрішнім гемороєм, які проходили малоінвазивне лікування з використанням інфрачервоної фотокоагуляції.

**Мета** дослідження — порівняти віддалені результати лікування хворих із хронічним внутрішнім гемороєм I–II стадії, які лікувалися за методикою традиційної фотокоагуляції, та тих хворих, які лікувалися за запропонованою нами методикою селективної інфрачервоної фотокоагуляції дистальних гілок верхньої прямокишкової артерії під доплерометричним контролем.

### Матеріали та методи дослідження

В основу проведеної роботи покладено досвід лікування 243 хворих із хронічним внутрішнім гемороєм I–II стадії, які проходили лікування на базі Головного військово-медичного клінічного центру «ГВКГ» Міністерства оборони України в період з лютого 2002 по грудень 2006 рр. Усім досліджуваним хворим було проведено малоінвазивне хірургічне лікування геморою з використанням інфрачервоної фотокоагуляції. Залежно від методики лікування досліджувані хворі були розподілені на дві групи: контрольну та дослідну. До контрольної групи хворих, які лікувалися за традиційною методикою інфрачервоної фотокоагуляції, увійшов 141 (58 %) пацієнт. До дослідної групи хворих увійшло 102 (42 %) пацієнти, які лікувалися за розробленою нами методикою селективної інфрачервоної фотокоагуляції дистальних гілок верхньої прямокишкової артерії під доплерометричним контролем.

Серед хворих контрольної групи було 78 (55,3 %) чоловіків і 63 (55,3 %) жінки. У цій групі 109 (77,3 %) пацієнтів були віком від 25 до 54 років. Лише 11 (7,8 %) хворих із контрольної групи були молодші та 21 (14,9 %) хворий — старші за цей вік. Вік хворих контрольної групи коливався від 18 до 72 років, середній вік становив  $(42,4 \pm 2,8)$  року. У 42

(29,8 %) хворих контрольної групи було діагностовано хронічний внутрішній геморої I стадії, а у 99 (70,2 %) пацієнтів — хронічний внутрішній геморої II стадії.

Серед хворих дослідної групи було 59 (57,2 %) чоловіків і 43 (42,2 %) жінки. Переважна частина хворих цієї групи — 79 (77,4 %) пацієнтів — була віком від 25 до 54 років і лише 13 (12,8 %) хворих — старші 55 років. Вік хворих дослідної групи коливався від 18 до 76 років, середній вік —  $(45,1 \pm 2,6)$  року. У 38 (37,3 %) хворих дослідної групи було діагностовано хронічний внутрішній геморої I стадії, а у 64 (62,7 %) пацієнтів — хронічний внутрішній геморої II стадії.

Традиційну інфрачервону фотокоагуляцію проводили за загальноприйнятою методикою [1; 4].

Запропоновану нами селективну інфрачервону фотокоагуляцію дистальних гілок верхньої прямокишкової артерії під контролем доплерометрії проводили за такою методикою. За допомогою проктоскопа з доплерометричним датчиком визначали топографію дистальних гілок верхньої прямокишкової артерії, що заляга-

ють у підслизовому шарі нижньоампулярного відділу прямої кишки. За допомогою інфрачервоного фотокоагулятора “Lumatec” (Німеччина) (рис. 1) проводили точкову фотокоагуляцію (тривалість експозиції — 3 с) ділянки слизової оболонки прямої кишки, де доплерометрично візуалізована дистальна гілка верхньої прямокишкової артерії. Коагуляцію визнавали достатньою при припиненні або значному ослабленні доплерометричного сигналу (за необхідності проводили повторну односекундну експозицію). Топографію дистальних гілок верхньої гемороїдальної артерії у підслизовому шарі нижньоампулярного відділу прямої кишки визначали за допомогою ультразвукового проктоскопа для доплерометрії А. М. І. HAL-Doppler II (А. М. І. Agency for Medical Innovations, Im Letten 1, 6800 Feldkirch, Austria) (рис. 2).

Результати малоінвазивного лікування з використанням інфрачервоної фотокоагуляції оцінювали як добрі, задовільні та незадовільні.

Добрий результат визнавався у випадку, коли у хворого припинялися анальні кро-

вотечі та випадіння гемороїдальних вузлів. Результат лікування вважався задовільним, якщо у пацієнта спостерігалось тимчасове припинення випадіння вузлів або зберігалось незначне виділення крові із заднього проходу. Незадовільний результат — рецидив кровотечі або випадіння вузлів.

Результати лікування хворих із хронічним внутрішнім гемороєм I–II стадії оцінювали через 2 роки після малоінвазивного лікування.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою методики непараметричної статистики — критерію вірогідності Пірсона  $\chi^2$ .

#### Результати дослідження та їх обговорення

У контрольній групі хворих, яких лікували за методикою традиційної інфрачервоної фотокоагуляції, добрі результати через 2 роки після малоінвазивного лікування ми отримали у 102 (72,34 %) хворих, задовільні — у 23 (16,31 %) і незадовільні — у 16 (11,35 %) пацієнтів.

У дослідній групі хворих, яких лікували за методикою селективної інфрачервоної фотокоагуляції дистальних гілок верхньої прямокишкової ар-



Рис. 1. Інфрачервоний фотокоагулятор “Lumatec” (Німеччина)



Рис. 2. Трансректальний проктоскоп з доплерометричним датчиком А. М. І. HAL-Doppler II (Agency for Medical Innovations, Austria)



Оцінка вірогідності різниці віддалених результатів лікування хворих із хронічним внутрішнім гемороєм I–II ст. у контрольній і дослідній групах через 2 роки після малоінвазивного лікування,  $\chi^2_{\text{факт}} = 16,25$ ;  $\chi^2_{\text{табл } 0,001} = 12,4$ ;  $P = 0,0003$

Група	Кількість хворих, n	Результат лікування*, P			Очікувана кількість, P <sup>I</sup>			P-P <sup>I</sup>			(P-P <sup>I</sup> )/P <sup>I</sup>		
		+	+/-	-	+	+/-	-	+	+/-	-	+	+/-	-
Досліджувана група	102	94	7	1	82,3	12,6	7,1	11,7	-5,6	-6,1	1,7	2,5	5,3
Контрольна група	141	102	23	16	113,7	17,4	9,9	-11,7	5,6	6,1	1,2	1,8	3,8
Σ, абс. (%)	243 (100)	196 (80,7)	30 (12,3)	17 (7,0)	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Примітка. \* «+» — добрий результат; «+/-» — задовільний результат; «-» — незадовільний результат.

терії під доплерометричним контролем, через 2 роки після малоінвазивного лікування ми виявили 94 (92,16 %) добрих, 7 (6,86 %) задовільних та 1 (0,98 %) — незадовільний результат лікування.

Як видно з таблиці, критерій вірогідності Пірсона  $\chi^2_{\text{факт}} = 16,25$ , обчислений для хворих у контрольній і дослідній групах залежно від результатів лікування, більший від табличного значення  $\chi^2_{\text{табл } 0,001} = 12,4$  для заданого числа степенів вільності (n=2) та рівня вірогідності P=0,001 ( $\chi^2_{\text{факт}} > \chi^2_{\text{табл } 0,001}$ ). Отже, «нульова гіпотеза» не підтвердилася, між результатами лікування хворих контрольної та дослідної груп існує істотна різниця (P<0,001).

Таким чином, використання селективної інфрачервоної фотокоагуляції дистальних гілок верхньої прямокишкової артерії під доплерометричним контролем дозволяє вірогідно (P<0,001) покращити віддалені результати лікування хворих із хронічним внутрішнім гемороєм I–II стадії, порівняно з традиційною методикою інфрачервоної фотокоагуляції, а саме підвищити відсоток добрих результатів з (72,3±3,8) до (92,2±2,7) %, зменшити частку задовільних результатів ліку-

вання з (16,3±3,1) до (6,9±2,5) % і знизити відсоток незадовільних результатів лікування з (11,4±3,7) до (0,98±0,90) %.

### Висновки

Селективна інфрачервона фотокоагуляція дистальних гілок верхньої прямокишкової артерії під доплерометричним контролем дозволяє підвищити відсоток добрих результатів лікування хворих на хронічний внутрішній гемороєм I–II стадії в терміни до 2 років з (72,3±3,8) до (92,2±2,7) %, зменшивши частку задовільних і незадовільних результатів лікування з (16,3±3,1) до (6,9±2,5) % та з (11,4±3,7) до (0,98±0,90) % відповідно (P<0,001).

### ЛІТЕРАТУРА

1. Антипова Е. В. Инфракрасная коагуляция как малоинвазивный метод лечения геморроя в амбулатории / Е. В. Антипова, В. А. Филиппенко // Стационарозамещающие технологии: «Амбулаторная хирургия». — 2003. — Т. 2. — С. 61.
2. Клиническая колопроктология / под ред. Г. И. Воробьева. — М.: Медицинское информационное агентство, 2006. — 431 с.
3. Хирургическое лечение неопухолевых заболеваний анального канала и прямой кишки у лиц пожилого и старческого возраста / Г. И. Воробьев, Л. А. Благодарный, А. М. Кузьминов, И. А. Абдуллаев // Клиническая

геронтология. — 2004. — Т. 10, № 2. — С. 17–21.

4. Воробьев Г. И. Геморрой / Г. И. Воробьев, Ю. А. Шельгин, Л. А. Благодарный. — М.: Митра-Пресс, 2002. — 192 с.

5. Сучасні принципи діагностики та лікування геморою / М. П. Захара, О. І. Пойда, В. М. Мальцев [та ін.]. — К.: Національний медичний університет, 2002. — 23 с.

6. Лікування гострого геморою з використанням мініінвазивних методик / В. І. Мамчич, Р. К. Палієнко, В. С. Андрієць, М. О. Йосипенко // Хірургія України. — 2006. — Т. 2. — С. 72–74.

7. Мішалов В. Г. Хірургічне лікування геморою / В. Г. Мішалов, В. Г. Дібров, Є. В. Цема // Хірургія України. — 2008. — Т. 3. — С. 67–86.

8. Нечай И. А. Современные технологии в лечении хронического геморроя / И. А. Нечай, Д. Ю. Гончаров // Стационарозамещающие технологии: «Амбулаторная хирургия». — 2007. — Т. 2. — С. 58–62.

9. Dimitroulopoulos D. Prospective, randomized, controlled, observer-blinded trial of combined infrared photocoagulation and micronized purified flavonoid fraction versus each alone for the treatment of hemorrhoidal disease / D. Dimitroulopoulos, K. Tsamakidis // Clin. Ther. — 2005. — Vol. 27 (6). — P. 746–754.

10. Gupta P. J. Infra red photocoagulation of early grades of hemorrhoids — 5-year follow-up study / P. J. Gupta // Bratisl. Lek. Listy. — 2007. — Vol. 108 (4/5). — P. 223–226.

УДК 616.147.17-007.64:615.831.7

А. А. Шудрак, Є. В. Цема, О. І. Уманець, В. С. Нечай,  
О. П. Біба

### ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ МАЛОІНВАЗИВНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ВНУТРІШНІЙ ГЕМОРОЙ

У статті наводяться віддалені результати лікування хворих із хронічним внутрішнім гемороєм із застосуванням інфрачервоної фотокоагуляції. У контрольній групі хворих добрі результати отримано у 102 (72,34 %) пацієнтів, задовільні — у 23 (16,31 %) і незадовільні — у 16 (11,35 %) хворих. У досліджуваній групі хворих добрі результати отримано у 94 (92,16 %) пацієнтів, задовільні — у 7 (6,86 %) і незадовільні — у 1 (0,98 %) пацієнта. Різниця результатів лікування у контрольній та досліджуваній групах хворих вірогідна ( $P < 0,001$ ).

**Ключові слова:** хронічний внутрішній геморої, малоінвазивне лікування, інфрачервона фотокоагуляція.

UDC 616.147.17-007.64:615.831.7

A. A. Shudrak, Ye. V. Tsema, O. I. Umanets, V. S. Nechay,  
O. P. Biba

### LONG-TERM RESULTS OF MINIINVASIVE TREATMENT OF PATIENTS SUFFERING FROM INTERNAL HEMORRHOIDS

The long-term results of miniinvasive treatment of patients suffering from chronic internal hemorrhoids with the usage of infrared photocoagulation are presented in the article. 102 (72.34%) patients of the control group had good results of treatment, 23 (16.31%) patients had satisfactory results and 16 (11.35%) patients of the control group — unsatisfactory results of treatment. 94 (92.16%) patients of the research group had good results of treatment, 7 (6.86%) patients of this group had satisfactory results of treatment and 1 (0.98%) patient had unsatisfactory results of treatment. Difference of the results of treatment of the patients in the control group and the research group was authenthical ( $P < 0.001$ ).

**Key words:** internal hemorrhoids, miniinvasive treatment, infrared photocoagulation.

*Передплатуйте  
і читайте  
журнал*



## ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

*У випусках журналу:*

**Передплата приймається  
у будь-якому передплатному  
пункті**

**Передплатний індекс 08205**

- ◆ Фундаментальні проблеми медицини та біології
- ◆ Нові медико-біологічні технології
- ◆ Оригінальні дослідження
- ◆ Огляди
- ◆ Інформація, хроніка, ювілеї

УДК 612.13:796.42

З. І. Коритко, канд. біол. наук

## ДО ПИТАННЯ ПРО МЕХАНІЗМИ АДАПТАЦІЇ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ ДО ЦИКЛІЧНИХ НАВАНТАЖЕНЬ

*Львівський державний університет фізичної культури*

В основі досягнення спортивних результатів та їх росту лежать адаптаційні процеси, які відбуваються в організмі [1; 2]. З позицій сучасних концепцій фізіологічної науки, адаптація до м'язової діяльності являє собою системну відповідь організму, спрямовану на досягнення високої тренуваності при мінімізації біологічної ціни за це. Адаптацію до фізичних навантажень слід розглядати як динамічний процес, в основі якого лежить формування нової програми реагування [3].

У процесі адаптації до фізичних навантажень виділяють два етапи — термінової та довготривалої стійкої адаптації. Перехід від термінового етапу до стійкої довгострокової адаптації базується на формуванні структурних змін у всіх ланках: як у морфофункціональних системах, так і в регуляторних механізмах [1].

Довготривала адаптація може розглядатись як процес з постійно змінним вектором, оскільки складається з величезного набору різноманітних адаптаційних реакцій на тре-

нувальні та інші навантаження, «слідові явища» яких можуть мати як позитивний, так і негативний характер. Саме комплекс неспецифічної та специфічної ланки діючого фактора зумовлює функціональні, а при багаторазовій дії фактора і структурні адаптаційні зміни в організмі та його системах [3].

Довготривала адаптація виникає поступово, у результаті тривалої чи багаторазової дії на організм певних подразників і розвивається на основі багаторазової реалізації термінової адаптації. Довготривала адаптація характеризується тим, що внаслідок нагромадження кількісних змін організм набуває нової якості — з неадаптованого перетворюється в адаптований [1].

Довготривала адаптація проявляється у всіх органах і характеризується збільшенням функціональних резервів, які є наслідком структурних перебудов органів і тканин та значною економізацією функцій [1; 3; 4].

Спортивне тренування впливає на всі ланки серцево-судинної системи: морфологію

серця і системну гемодинаміку, стан судинного русла. У результаті довготривалої адаптації формується конкретна модель, а краще сказати функціональна система, оптимального функціонування апарату кровообігу, який відповідає спрямованості тренувального процесу. Спрямованість тренувального процесу накладає відбиток на регуляторні механізми кровообігу, на типи кровообігу, формуючи при довготривалій адаптації найбільш економічно вигідний гіпокінетичний тип кровообігу, а також на функціональні резерви серця [5; 8; 13; 14].

Навіть фізично активні люди, які регулярно займаються фізичною культурою, достовірно відрізняються від осіб, які не займаються фізичними вправами за показниками серцево-судинної системи: за показниками систолічного ( $AT_{\text{сист}}$ ) та діастолічного ( $AT_{\text{діаст}}$ ) артеріального тиску, величиною адаптаційного потенціалу серцево-судинної системи ( $AP_{\text{ССС}}$ ), співвідношенням активності симпатичної та парасимпатичної гілок регуляції серце-



вого ритму (LF/HF) [6–8]. У осіб, які займаються фізичною культурою, адаптаційні можливості серцево-судинної системи більшою мірою залежать від центральних механізмів регуляції обмінних процесів, ніж від гуморальних факторів регуляції [9–11].

Таким чином, адаптаційно-приспосувальна діяльність серцево-судинної системи в організмі в цілому — це перехідні процеси, які безперервно слідуєть один за одним і потребують певного напруження регуляторних механізмів [12].

Зміни регуляції системного кровообігу під впливом фізичних навантажень динамічного характеру повністю вкладаються у відомі принципи економізації функціонування систем [9; 13–16]. Проявом компенсаторно-приспосувальної реакції при довготривалій адаптації організму до фізичних навантажень є гіперфункція серця, яка характеризується збільшенням енергії, що утворюється міокардом на одиницю маси внаслідок підвищення інтенсивності функціонування його структур [17]. Така послідовність указує на функціонування механізму регуляції на рівні клітини, при цьому дефіцит енергії відіграє роль сигналу, який опосередковано активує генетичний апарат. Активація забезпечує збільшення потужності системи мітохондрій і стає базою стійкої адаптації [12].

На думку багатьох авторів [5; 13], гемодинамічною характеристикою адаптації апарату кровообігу спортсменів — представників циклічних видів спорту є посилення його скоротливої здатності за рахунок фізіологічної дилатації шлуночків, у результаті якої збільшується базальний резервний об'єм (БРО).

Оцінка морфометричних показників у спортсменів — представників циклічних видів спорту по відношенню до нетренованих людей має такі закономірності: у тренованих осіб значення кінцево-сistolічного об'єму (КСО) і кінцево-діастолічного об'єму (КДО) лівого шлуночка (ЛШ) достовірно вищі, ніж у контрольній групі. Це може бути результатом постійного додаткового розтягнення камер серця внаслідок збільшення об'єму крові при виконанні інтенсивних фізичних навантажень.

Показники товщини міжшлуночкової перегородки (МШП) в діастолу і МШП в систолу достовірно вищі у спортсменів циклічних видів спорту. Також вищі показники товщини задньої стінки лівого шлуночка (ЗСЛШ) у систолу і ЗСЛШ у діастолу. Ці зміни, очевидно, є наслідком однієї зі складових тієї потужної компенсації, яка необхідна для високої продуктивності серця в умовах напруженого фізичного навантаження [13; 18].

У спортсменів, що займаються циклічними видами спорту, вища маса міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) і вищий індекс ММЛШ (відношення ММЛШ до площі поверхні тіла).

Відношення КДО / ММЛШ у спортсменів, яке відображає шлях адаптації ССС до навантажень, свідчить про збільшення у них лівого шлуночка. Відомо [17; 19], що ударний об'єм серця (УО) є основним еквівалентом витривалості ССС і киснево-транспортного забезпечення організму, тому підвищення УО і КДО ЛШ у спортсменів зумовлює інотропізм міокарда, що є важливим приспосувальним механізмом у процесі адаптаційної роботи серця до інтенсивних фізичних

навантажень і створює морфологічну основу для функціонування серця в умовах значного венозного повернення крові [16; 18; 20].

Ударний об'єм крові збільшується зі збільшенням тренованості. Збільшення УО відбувається як за рахунок використання базального об'єму крові, так і, певною мірою, за рахунок її додаткового резервного об'єму [15; 21; 22].

Іншим важливим гемодинамічним показником адаптаційного механізму є хвилинний об'єм крові (ХОК), який визначає рівень кровопостачання працюючих м'язів. Деякі автори стверджують, що у спортсменів циклічних видів спорту, які тренуються на розвиток витривалості, він значно вищий, ніж у неспортсменів, що характеризує функціональний резерв серця в умовах надлишкового фізичного навантаження. Вищі значення ХОК є не лише за рахунок високого УО, але й визначаються переважаним тонусом симпатичного відділу вегетативної нервової системи [12; 17; 23]. Збільшення ХОК зумовлено, очевидно, тривалим виконанням динамічних вправ помірної потужності, що веде до збільшення об'єму серця і розтягнення серцевого м'яза [12; 13].

Інші дослідники стверджують, що у спортсменів циклічних видів спорту, які тренуються на розвиток витривалості, значення ХОК нижчі, ніж у неспортсменів [5; 14], а вищі, ніж у неспортсменів, показники ХОК зареєстровані у спринтерів [17; 24; 25].

Хоча в літературі є достатньо даних, які характеризують стан серцево-судинної системи, зокрема центральної гемодинаміки у спортсменів різного виду спорту, віку, статі, тренованості тощо [5; 8; 9; 13],

разом із тим, багато аспектів даної проблеми залишаються суперечливими і не з'ясованими до кінця. Зокрема, немає єдиної думки відносно величин основних кардіогемодинамічних показників: ХОК та УО, особливо у стані спокою. Крім того, величини УО мають широкий діапазон індивідуальних коливань [15; 17; 19; 21]. Існування гемодинамічної неоднорідності спортсменів потребує нових підходів до оцінки показників центральної гемодинаміки. Перспективним є уявлення про типи кровообігу, на формування яких, очевидно, впливає стан здоров'я спортсменів, а також вид фізичних навантажень і рівень спортивної майстерності [8; 13; 14].

Встановлено, що типи кровообігу у легкоатлетів-бігунів тісно пов'язані з спеціалізацією та кваліфікацією, оскільки серед спринтерів високої кваліфікації значно більше спортсменів з більш економічним типом кровообігу, ніж серед спринтерів нижчої кваліфікації, а усі стайери мають економічно вигідний гіпокінетичний тип кровообігу з найвищими функціональними резервами [14].

Що стосується показників загального судинного опору, то дані літератури також різняться. Одні дослідники вважають, що у тренуваних осіб показники загального судинного опору вищі порівняно з контрольною групою, що вказує на високоефективні адаптаційні механізми. На їх думку, такі зміни є фізіологічним механізмом, який визначає зменшення приросту рівня кровопостачання кінцівок внаслідок підвищення активності фізіологічних вазопресорів [12]. Інші ж вважають, що у тренуваних осіб адаптаційні процеси йдуть шляхом зниження

показників судинного опору, що є оптимальним для роботи серцево-судинної системи [13; 14].

Тривалі фізичні навантаження виявляють величезний вплив також і на стан провідних шляхів серця, показників тону вегетативної нервової системи, варіабельності ритму серця [7; 10; 27; 28].

Уявлення про стан регуляторних систем організму дозволяє отримати аналіз математичних показників серцевого ритму за Р. М. Баєвським [29].

Якісні зміни регуляторних систем виявляють за індексом напруження (ІН). Індекс напруження міокарда як інтегральний показник роботи серцево-судинної системи можна використовувати для контролю за функціональним станом організму та при визначенні їх фізичної працездатності [11; 12; 30]. Встановлено, що ІН корелює з показниками фізичної працездатності та натренованості, а саме з ростом тренуваності проходить зниження ІН [26]. Індивідуальні значення ІН лижників-гонщиків протягом річного тренувального циклу корелюють з результатами змагальної діяльності (А. А. Богатов, 2003). Крім того, прямі кореляційні зв'язки середньої сили спостерігаються між значеннями ХОК і показниками напруження механізмів адаптації за ІН [12; 31]. Сприятливою ознакою адаптації регуляторних механізмів серця при невеликих навантаженнях вважається також зменшення амплітуди моди (АМо) і показника  $\Delta X$  (розкиду кардіоінтервалів за 100 кардіоциклів) [6]. Зниження АМо свідчить на користь нормалізації тону симпатичного відділу ВНС, підвищення значень Мо вказує на відновлення гумо-

ральної ланки механізму адаптації. Збільшення R-R є відображенням активності автономного контуру регуляції і характерною рисою пристосувальних реакцій організму до циклічних навантажень [18; 32; 33].

Таким чином, процес адаптації організму спортсменів, які спеціалізуються у циклічних видах спорту, — це складне явище, що зачіпає різні рівні функціональної інтеграції. При цьому в сукупності адаптаційних процесів, ланок і механізмів адаптації на фоні підвищених вимог до організму спортсменів досить часто виникають ситуації локального вичерпання адаптаційного резерву, що викликає напруження суміжних, і перш за все регуляторних, ланок адаптаційного процесу. Перспектива розвитку процесу залежить як від значущості ланки, так і від компенсаторних можливостей інших ланок [3; 34].

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Платонов В. Н. Система подготовки спортсменов в олимпийском спорте. Общая теория и ее практические приложения / В. Н. Платонов. — К. : Олимпийская литература, 2004. — 808 с.
2. Иорданская Ф. А. Диагностика и дифференцированная коррекция симптомов дезадаптации к нагрузкам современного спорта и комплексная система мер их профилактики / Ф. А. Иорданская, М. С. Юдинцева // Теория и практика ФК. — 1999. — № 1. — С. 18–25.
3. Дорофеева С. С. Состояние некоторых гуморальных регуляторных систем у спортсменов высокого класса / С. С. Дорофеева // Украинський медичний альманах. — 2005. — Т. 7. — С. 63–65.
4. Гаркави Л. Х. Антистрессорные реакции и активационная терапия / Л. Х. Гаркави, Е. Б. Квакина, Т. С. Кузьменко. — М. : ИМЕДИС, 1998. — 656 с.
5. Мельников А. А. Особенности гемодинамики и реологических свойств

- крови у спортсменів с разной направленностью тренировочного процесса / А. А. Мельников, А. Д. Викулов // Теория и практика ФК. — 2003. — № 1. — С. 23–26.
6. Романчук А. П. Комплексная оценка межсистемных отношений функциональных реакций организма на физическую нагрузку / А. П. Романчук // Теория и практика ФК. — 2002. — № 4. — С. 51–54.
7. Галеев А. Р. Использование анализа вариабельности сердечного ритма при оптимизации двигательной активности / А. Р. Галеев, Э. М. Казин, Л. Н. Игишева // Валеология. — 2001. — Т. 26, № 2. — С. 100–107.
8. Коритко З. І. Вплив спеціалізації та кваліфікації бігунів на типи кровообігу та функціональні резерви серця / З. І. Коритко, М. С. Яськів // Адаптаційні можливості дітей та молоді : тези доп. 6-ї наук.-практ. міжнар. конф., Одеса, 14–16 вересня 2006 р. — Одеса, 2006. — С. 150–152.
9. Ванюшин Ю. С. Адаптация сердечной деятельности подростков к нагрузке повышающейся мощности / Ю. С. Ванюшин, Ф. Г. Ситдииков // Физиология человека. — 2001. — Т. 27, № 2. — С. 91.
10. Malliani A. The Pattern of Sympathovagal Balance Explored in the Frequency Domain / A. Malliani // News in Rhyiological Sciences. — 1999. — Vol. 14, N 3. — P. 111–117.
11. Stroke volume variability and heard rate power spectrum in relation to posture changes in healthy subjects / J. Siebert, P. Drabik, R. Lango, K. Szyndler // Med. Sci Monit. — 2004. — Vol. 10, N 2. — P. 31–37.
12. Эхоморфофункциональные «маркеры» энергетического обмена в миокарде у спортсменов — представителей циклических видов спорта / Ю. В. Качан, М. Е. Нечаева, М. Е. Рождественский, О. Л. Смитиенко // Теория и практика ФК. — 2002. — № 8. — С. 43–47.
13. Михалюк Э. Л. Показатели центральной гемодинамики, физической работоспособности и вариабельности сердечного ритма у легкоатлето-спринтеров / Э. Л. Михалюк // Актуальні питання медичної науки та практики : зб. наук. праць ЗМАПО. — Запоріжжя, 2005. — Вип. 68, кн. 2. — С. 246–252.
14. Коритко З. І. Особливості типу кровообігу та функціональних резервів серця у легкоатлетів-бігунів різної спеціалізації та кваліфікації / З. І. Коритко // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. — 2006. — № 3. — С. 108–113.
15. Коваленко С. О. Спектральний аналіз коливань ударного об'єму крові у чоловіків у стані спокою та при різних навантаженнях / С. О. Коваленко // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. — 2008. — № 2. — С. 59–63.
16. McClintock P. Interactions and synchronisation in the cardiovascular system / P. McClintock, A. Stefanovska // Fluctuation and Noise Letters. — 2003. — Vol. 3, N 2. — P. 167–176.
17. Показатели ударного объема крови у юношей, занимающихся физическими упражнениями динамического и статического характера / Р. А. Абзалов, И. Х. Вахитов, Р. С. Сафин [и др.] // Теория и практика ФК. — 2002. — № 2. — С. 13–14.
18. Морфофункциональные показатели сердца и кардиогемодинамики спортсменов под действием нейроэндокринного адаптогена «Милайф» / Г. И. Нечаева, О. Л. Смитиенко, А. Ю. Дятлова, В. В. Корнякова // Теория и практика ФК. — 2003. — № 6. — С. 41–45.
19. Каленіченко О. В. Центральна гемодинаміка та фазова структура серцевого циклу у студентів-спортсменів із різною спрямованістю тренувального процесу / О. В. Каленіченко // Науковий вісник Волинського державного університету імені Лесі Українки. — 2006. — № 5. — С. 14–18.
20. Bhambhani Y. Prediction of stroke volume from oxygen pulse measurements in untrained and trained men / Y. Bhambhani, S. Norris, G. Bell // Can. J. Appl. Physiol. — 1994. — N 1. — P. 49–59.
21. Илюшин О. В. Изменения ударного объема крови у студентов после выполнения гарвардского степ-теста / О. В. Илюшин, Р. А. Абзалов // Теория и практика ФК. — 2003. — № 1. — С. 48–51.
22. Miura M. Ventilator response at the onset of voluntary exercise and passive in endurance runners / M. Miura // Eur. Appl. Physiol. — 1997. — Vol. 76, N 3. — P. 221–229.
23. Особливості центральної гемодинаміки та її змін при додатковому опору диханню у спортсменів різних видів спорту аеробної спрямованості тренувального процесу / С. В. Гречуха, О. О. Безкопильний, К. М. Мотуз, С. О. Коваленко // Слобожанський науково-спортивний вісник. — 2010. — № 2. — С. 83–86.
24. Коритко З. І. Вплив гепарину на реалізацію функціональних резервів серця у бігунів різної кваліфікації при граничних фізичних навантаженнях / З. І. Коритко // Фізіологічний журнал. — 2010. — Т. 56, № 2. — С. 261.
25. Яремко Є. О. Особливості реалізації адаптаційних можливостей кардіогемодинаміки на анаеробні фізичні навантаження // Фізіологічний журнал. — 2010. — Т. 56, № 2. — С. 269–270.
26. Гриньків М. Я. Ритм серця і стан центральної гемодинаміки легкоатлетів-бігунів на різні дистанції / М. Я. Гриньків, П. П. Дацків // Адаптаційні можливості дітей та молоді : матеріали 6-ї наук.-практ. міжнар. конф., Одеса, 13–15 вересня 2004 р. — Одеса, 2004. — С. 65–70.
27. Регуляторні механізми адаптації кардіогемодинаміки до фізичних навантажень у легкоатлетів-бігунів / Є. О. Яремко, П. П. Дацків, М. Я. Гриньків [та ін.] // Фізіологічний журнал. — 2006. — Т. 52, № 2. — С. 211–212.
28. Tuvia S. B-Adrenergic agonists regulate cell membrane fluctuations of human erythrocytes / S. Tuvia, A. Moses, N. Gulaev // Journ. Physiol. — 1999. — Vol. 516, N 3. — P. 781–792.
29. Полатайко Ю. А. Хронофізіологічне особливості вариабельності сердечного ритма у спортсменів в процесі щорічної підготовки / Ю. А. Полатайко, І. В. Радьш // Вестник новых медицинских технологий. — 2005. — Т. XII, № 1. — С. 44–47.
30. Tzujji H. Impact of reduced heart rate variability on risk cardiacevents. The Framingham heart study / H. Tzujji // Circulation. — 1996. — Vol. 94, N 11. — P. 2850–2855.
31. Гриньків М. Я. Особливості серцевого ритму спортсменів із швидкокісно-силовою спрямованістю тренувального процесу / М. Я. Гриньків // Фізіологічний журнал. — 2010. — Т. 56, № 2. — С. 255–256.
32. The ability of several short-term measures of RR variability to predict



mortality afther myokardial infartion / J. T. Bigger, J. L. Fleiss, L. M. Rolnitsky, R. S. Steinman // Circulation. — 1993. — Vol. 88, N 7. — P. 927–936.

33. *Heart rate variability: origins, methods and interpretative caverats* / G. G. Berntson, J. T. Bigger, D. L. Ekberg [et al.] // Psychophysiology. — 1997. — N 34. — P. 623–648.

34. *Bouteau N. Stroke volume variation as an indikator of fluid responsiveness* / N. Bouteau, B. Tavernier // Anesth Analg. — 2004. — Vol. 98, N 1. — P. 278–279.

---

УДК 612.13:796.42

З. І. Коритко

**ДО ПИТАННЯ ПРО МЕХАНІЗМИ АДАПТАЦІЇ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ ДО ЦИКЛІЧНИХ НАВАНТАЖЕНЬ**

В огляді літератури розглянуті загальні аспекти адаптації організму спортсменів до фізичних навантажень циклічного характеру, а також механізми формування довготривалої адаптації серцево-судинної системи.

**Ключові слова:** адаптація, фізичні навантаження, легкоатлети-бігуни, серцево-судинна система.

---

UDC 612.13:796.42

Z. I. Korytko

**ON THE MECHANISMS OF ADAPTATION OF CARDIOVASCULAR SYSTEM TO CYCLIC LOADING**

The review deals with general aspects of the adaptation of athletes to the cyclical nature of physical activities and mechanisms of long-term adaptation of the cardiovascular system.

**Key words:** adaptation, physical activity, athletes-runners, cardiovascular system.

## ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ для журналу «Досягнення біології та медицини»

Звертаємо увагу авторів на те, що, починаючи з 2010 року, публікація матеріалів у журналах «Одеський медичний журнал» і «Досягнення біології та медицини», які видаються Одеським національним медичним університетом, — платна. Оплата здійснюється після рецензування статей та схвалення їх до друку, про що авторів повідомляють додатково.

Нижче подаємо реквізити для перерахування коштів за публікацію.

Одержувач платежу: Одеський національний медичний університет.

Банк: ГУДКУ в Одеській області, МФО 828011,р/р 31258273210481, ідент. код 02010801.

У призначенні платежу обов'язково вказати: код 25010200, за друк статті в журналі (назва журналу).

Копію квитанції про сплату просимо надсилати поштою на адресу: Одеський національний медичний університет, редакція журналу (назва журналу), Валіховський пров., 2, м. Одеса, 65082 — або факсом (048) 723-22-15 для В. Г. Ліхачової; тел. (048) 728-54-58 (р.), (097) 977-23-31 (м.), e-mail: vera@odmu.edu.ua.

До розгляду приймаються статті, які відповідають тематиці журналу й нижченаведеним вимогам.

1. Стаття надсилається до редакції у двох примірниках, підписаних усіма авторами. Вона супроводжується направленням до редакції, завізованим підписом керівника та печаткою установи, де виконано роботу, а для вітчизняних авторів також експертним висновком, що дозволяє відкрити публікацію. До неї на окремому аркуші додаються відомості про авторів, які містять вчене звання, науковий ступінь, прізвище, ім'я та по батькові (повністю), місце роботи та посаду, яку обіймає автор, адресу для листування, номери телефонів і факсів.

Якщо у статті використано матеріали, які є інтелектуальною власністю кількох організацій і раніше не публікувалися, автор повинен надати дозвіл на їх публікацію кожної з цих організацій.

Автори повинні повідомити, для якої рубрики (розділу) призначена стаття. Основні рубрики (розділи) журналу: «Фундаментальні проблеми медицини та біології», «Нові медико-біологічні технології», «Оригінальні дослідження»,

«Огляди», «Інформація, хроніка, ювілеї». Докладніше про зміст рубрик (розділів) читайте на 3-й сторінці обкладинки.

2. Редакція віддає перевагу одноосібним роботам і роботам, виконаним невеликим колективом авторів (2–3). У першу чергу друкуються статті передплатників журналу, а також замовлені редакцією.

Не приймаються до розгляду статті, що вже були надруковані в інших виданнях, а також роботи, які за своєю сутністю є переробкою опублікованих раніше статей і не містять нового наукового матеріалу або нового наукового осмислення вже відомого матеріалу. За порушення цієї умови відповідальність цілком покладається на автора.

3. Мова статей — українська для вітчизняних авторів, російська для авторів з інших країн СНД.

4. Матеріал статті повинен бути викладеним за такою схемою:

- а) індекс УДК;
- б) ініціали та прізвище автора (авторів), науковий ступінь;
- в) назва статті;
- г) повна назва установи, де виконано роботу;
- д) постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями;
- е) аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор;
- ж) виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується означена стаття;
- з) формулювання цілей статті (постановка завдання);
- и) виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;
- к) висновки з даного дослідження і перспективи подальших розвідок у даному напрямку;
- л) література;
- м) два резюме — мовою статті й англійською обсягом до 800 друкованих літер кожне за такою схемою: індекс УДК, ініціали та прізвище автора (авторів), назва статті, текст резюме, ключові слова (не більше п'яти).

5. Обсяг оригінальних та інших видів статей не повинен перевищувати 8 машинописних сторінок, оглядів — 10, коротких повідомлень — 2.

Зауважуємо: загальний обсяг містить усі елементи публікації, тобто заголовні дані, власне статтю чи повідомлення, перелік літератури, резюме, ключові слова, таблиці (не більше трьох), графічний матеріал (не більше двох рисунків або фото) тощо, крім відомостей про авторів. Але вільна площа окремих аркушів, на яких вміщено невеликі таблиці, рисунки та ін., із загального підрахунку вилучається.

6. Текст друкують на стандартному машинописному аркуші (ширина полів: лівого, верхнього та нижнього по 2 см, правого — 1 см), сторінка тексту повинна містити не більше 32 рядків по 64 знаки в рядку.

У статтях повинна використовуватися міжнародна система одиниць СІ.

Хімічні та математичні формули вдрукують або вписують. Структурні формули оформляють як рисунки. У формулах розмічають: малі та великі літери (великі позначають двома рисками знизу, малі — двома рисками зверху простим олівцем); латинські літери підкреслюють синім олівцем; грецькі літери обводять червоним олівцем, підрядкові та надрядкові цифри і літери позначають дугою простим олівцем.

До розгляду приймаються лише статті, виконані з використанням комп'ютерних технологій. При цьому до матеріалів на папері обов'язково додають матеріали комп'ютерного набору та графіки на дискеті — теж у двох примірниках. Текст слід друкувати шрифтом Times New Roman (Times New Roman Cyr) 14 пунктів через півтора інтервалу й зберігати у файлах форматів Word for Windows або RTF (Rich Text Format) — це дозволяє будь-який сучасний текстовий редактор.

Не слід імпортувати у текст ніякі об'єкти: таблиці, графіки, рисунки тощо.

7. Таблиці можна створювати лише засобами того самого редактора, який застосовано для набору основного тексту. Їх слід друкувати на окремих сторінках; вони повинні мати нумерацію та назву.

8. Графічний матеріал може бути виконаним у програмах Excel, MS Graph і поданим у окремих файлах відповідних форматів, а також у форматах TIF, CDR або WMF. При цьому роздільна здатність штрихових оригіналів (графіки, схеми) повинна бути 300–600 dpi B&W, напівтонових (фотографії та ін.)

200–300 dpi Gray Scale (256 градацій сірого). Ширина графічних оригіналів — 5,5; 11,5 та 17,5 см.

Рисунки та підписи до них виконують окремо і подають на окремому аркуші. На зворотному боці кожного рисунка простим олівцем слід указати його номер і назву статті, а в разі необхідності позначити верх і низ.

Відповідні місця таблиць і рисунків потрібно позначити на полях рукопису. Інформація, наведена в таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.

9. Список літератури оформлюється відповідно до 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 національного 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 кожную роботу в списку літератури має бути посилання в тексті рукопису.

10. Редакція залишає за собою право рецензування, редакційної правки статей, а також відхилення праць, які не відповідають вимогам редакції до публікацій, без додаткового пояснення причин. Рукописи авторам не повертаються.

11. Статті, відіслані авторам для виправлення, слід повернути до редакції не пізніше ніж через три дні після одержання. В авторській коректурі допустиме виправлення лише помилок набору.

12. Статті треба надсилати за адресою: Редакція журналу «Досягнення біології та медицини», Одеський національний медичний університет, Валівський 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**

