

# Клінічна та експериментальна ПАТОЛОГІЯ

щоквартальний український  
науково-медичний журнал  
Заснований у квітні 2002 року

Свідоцтво про державну реєстрацію  
Серія КВ №6032 від 05.04.2002 р.

Рекомендовано

Вченою радою Буковинського державного  
медичного університету  
(протокол № 1 від 31.08.2009 р.)

Згідно рішень Президії ВАК України  
журнал віднесено до таких, де можуть  
друкуватися матеріали докторських та  
кандидатських дисертацій із медицини  
(№1-05/10 від 10.12.2003 р.) та біології  
(№3-05/7 від 30.06.2004 р.)

© **Clinical and experimental pathology**  
**(Clin. and experim. pathol.), 2009**

Founded in 2002

Publishing four issues a year

**Редакція журналу:**

58000, Чернівці, пл. Театральна, 2

**Видавничий відділ БДМУ**

**тел./факс (0372) 553754**

**E-mail: vfmyslickij@rambler.ru**

**http://www.bsmu.edu.ua/KEP**

Матеріали друкуються українською,  
російською та англійською мовами

Рукописи рецензуються. Редколегія  
залишає за собою право редагування.  
Передрук можливий за письмової згоди  
редколегії.

© **Клінічна та експериментальна патологія**  
**(Клін. та експерим. патол.), 2009**

Буковинський державний  
медичний університет, 2009 р.

Коректор – О. Р. Сенчик

Комп'ютерний набір – А. В. Череватенко

ISSN 1727-4338

Міністерство охорони здоров'я України



**Засновник і видавець**

Буковинський державний медичний  
університет

**Головний редактор**

В. П. Пішак

**Перший заступник головного редактора**

В. Ф. Мислицький

**Відповідальні секретарі:**

С. Є. Дейнека, О. С. Хухліна

**Секретар**

Г. М. Лапа

**Наукові редактори випуску:**

д. мед. н., проф. О. К. Колоскова

д. мед. н., проф. В. М. Пашковський

д. біол. н., проф. С. С. Руденко

**Редакційна колегія:**

Власик Л. І.

Мещишен І. Ф.

Денисенко О. І.

Нечитайло Ю. М.

Іващук О. І.

Пашковський В. М.

Колоскова О. К.

Пішак О. В.

Коновчук В. М.

Руденко С. С.

Костишин С. С.

Сорокман Т. В.

Марченко М. М.

**Редакційна рада:**

Березнякова А. І. (Харків)

Братусь В. В. (Київ)

Донченко Г. В. (Київ)

Калита М. Я. (Київ)

Лутай М. І. (Київ)

Клименко М. О. (Харків)

Ковальчук Л. Я. (Тернопіль)

Колесник Ю. М. (Запоріжжя)

Мойбенко О. О. (Київ)

Резніков О. Г. (Київ)

Саєнко В. Ф. (Київ)

Чоп'як В. В. (Львів)

Шидловський В. О. (Тернопіль)

Шумаков В. О. (Київ)

# ГАЛЕРЕЯ ПОШАНИ



**Клочкова  
Людмила  
Семенівна**

*завідувач кафедри  
фтизіатрії  
з 1965 по 1984 рр.*

Народилася 11.07.1923 р. у м. Харків. У 1946 р. закінчила Харківський медичний інститут.

У 1956 р. захистила кандидатську, а в 1967 р. докторську дисертації. У 1961 р. затверджена доцентом курсу фтизіатрії Чернівецького медичного інституту, а 1968 р. – професором.

Л. С. Клочкова – фундатор фтизіатричної школи на Буковині. Напрямки її досліджень присвячені вивченню обмінних процесів у зв'язку із застосуванням антибактеріальних препаратів, дослідженню функціонального стану щитоподібної залози, печінки, нирок, зовнішнього дихання, основного обміну, що дало можливість розробити ефективні методи патогенетичної терапії туберкульозу. Автор 65 наукових праць.

Під керівництвом Л. С. Клочкової підготовлено і захищено сім кандидатських дисертацій.

Нагороджена орденом Трудового Червоного Прапора, медаллю "За трудову доблесть", знаком "Відмінник охорони здоров'я".



**Михайлова  
Аза  
Михайлівна**

*завідувач кафедри  
інфекційних хвороб  
з 1969 по 1979 рр.*

Народилася 24.01.1932 р. у м. Мадрид (Іспанія).

У 1937 р. була вивезена до Радянського Союзу з групою дітей, які втратили батьків під час громадянської війни в Іспанії, і виховувалася в сім'ї військового льотчика М. І. Михайлова.

У 1956 р. закінчила Одеський медичний інститут і зарахована до аспірантури при кафедрі дитячих інфекцій. З 1958 р. працювала асистентом на цій кафедрі.

У 1960 р. захистила кандидатську, а в 1972 р. – докторську дисертації. Професор з 1973 р.

У 1969 р. обрана завідувачем кафедри інфекційних хвороб Чернівецького медичного інституту.

За час завідування кафедрою Чернівецького медичного інституту опублікувала 86 наукових праць.

Під її керівництвом підготували і захистили чотири кандидатські дисертації.

Заслужений діяч науки і техніки України (1997 р.).



**Владковський  
Ігор  
Костянтинович**

*завідувач кафедри  
пропедевтики внутрішніх  
хвороб з 1979 по 1990 рр.*

Народився 21.08.1924 р. у м. Хотин Чернівецької області. У 1944–1945 рр. – учасник Великої Вітчизняної війни. У 1950 р. закінчив Чернівецький медичний інститут.

У 1957 р. захистив кандидатську, а в 1971 р. – докторську дисертації. Професор з 1978 р. Автор 140 наукових праць, 4 винаходів і 25 раціоналізаторських пропозицій.

Професор І. К. Владковський у своїх наукових працях описав ранню неврологічну симптоматику гіпертонічної хвороби і висунув гіпотезу, яка була підтверджена в світовій літературі, щодо існування у людей спеціалізованих мозкових центрів, що активно регулюють церебральний кровообіг.

Під його керівництвом підготували і захистили три кандидатські та одну докторську дисертації.

Нагороджений трьома бойовими медалями.



**Іванов  
Юрій  
Іванович**

*завідувач кафедри  
фармакології  
з 1972 по 1997 рр.*

Народився 13.02.1935 р. у м. Туринськ Свердловської області (Росія). У 1961 р. закінчив Свердловський медичний інститут.

У 1967 р. захистив кандидатську, а в 1974 р. – докторську дисертації. З 1978 р. – професор. У 1969 р. працював на кафедрі патологічної фізіології, а з 1972 по 1997 рік – завідувач кафедри фармакології Чернівецького медичного інституту.

За час завідування кафедрою Ю. І. Івановим започаткований науковий напрямок – вивчення натрійуретичного фактора, його ролі в регуляції водно-сольового обміну та функції нирок.

Автор 120 наукових праць, трьох монографій, тематичних розробок, посібників, двох винаходів.

Під керівництвом проф. Ю. І. Іванова виконано три докторські та 13 кандидатських дисертацій.

Заслужений діяч науки і техніки України (1995р.).

# ГАЛЕРЕЯ ПОШАНИ



## Набухотний Терентій Кирилович

*завідувач кафедри  
дитячих хвороб № 1  
з 1974 по 1986 рр.*

Народився 15.04.1940 р. у с. Люхча Сарненського району Рівненської області. У 1964 р. закінчив Чернівецький медичний інститут. У 1968 р. – аспірантуру при Українському інституті вдосконалення лікарів (м. Харків).

З 1973 р. – асистент кафедри дитячих хвороб Чернівецького медичного інституту. У 1970 р. захистив кандидатську, а в 1977 р. – докторську дисертації. Доцент із 1974 р., професор із 1979 р.

Напрямки досліджень Т. К. Набухотного присвячені проблемам розробки технології виготовлення молочно-кислих сумішей, збагачених захисними факторами для харчування здорових і хворих дітей, а також патогенезу, клініки і лікування захворювань сечовивідних шляхів у дітей.

Автор 76 наукових праць, 2 винаходів, 2 методичних рекомендацій і 4 раціоналізаторських пропозицій.

Під його керівництвом підготовлено і захищено шість кандидатських дисертацій.



## Пахмурний Борис Андрійович

*завідувач кафедри  
патологічної фізіології  
з 1966 по 1980 рр.*

Народився 15.12.1931 р. у с. Станіслав Херсонської області. Закінчив Одеський медичний інститут у 1955 р.

Упродовж 1956–1966 рр. працював на кафедрах нормальної фізіології та фармакології Барнаульського медичного інституту.

З 1966 року обраний на посаду завідувача кафедри патологічної фізіології Чернівецького медичного інституту. У 1962 р. захистив кандидатську, а в 1969 р. – докторську дисертації. Професор з 1971 року.

Науковий напрямок, який розроблявся на кафедрі: вивчення патогенезу експериментального гломеруло-нефриту Мазугі і впливу на функцію нирок серцевих глікозидів. Б. А. Пахмурному належить новий науковий напрямок – вивчення водно-сольового обміну і функцій нирок.

Б. А. Пахмурний – автор 110 друкованих праць. Під його керівництвом підготували і захистили шість кандидатських та три докторські дисертації.



## Пісько Григорій Тимофійович

*завідувач кафедри  
фармакології  
з 1967 по 1972 рр.*

Народився 24.04.1928 р. у с. Мазурівка Тульчинського району Вінницької області. У 1955 р. закінчив Чернівецький медичний інститут, у 1957 р. – аспірантуру на кафедрі фармакології, де працював асистентом, а згодом – доцентом.

У 1958 р. захистив кандидатську, а у 1969 р. – докторську дисертації, за матеріалами якої вивчено і впроваджено в медичну та ветеринарну практику оригінальний лікарський препарат етоній (авт. свід. N247462, 1967).

За період роботи на кафедрі опублікував 60 наукових праць.

Г. Т. Пісько експериментально обґрунтував теорію цілеспрямованого синтезу нових антимікробних речовин серед четвертинних амонієвих сполук, проводив пошук лікарських засобів серед сполук нового синтезу.

Під керівництвом проф. Г. Т. Піська виконано три кандидатські та одну докторську дисертації.



## Савельєв Олег Миколайович

*завідувач кафедри  
загальної гігієни  
з 1980 по 1999 рр.*

Народився 12.04.1928 р. у селищі Попасна Луганської області. У 1954 р. закінчив Харківський медичний інститут. З 1954 р. працював головним лікарем районної санепідемстанції у Харківській області. Упродовж 1957–1960 рр. навчався в аспірантурі на кафедрі загальної гігієни Харківського медичного інституту, після закінчення якої працював асистентом на цій кафедрі.

У 1965–1970 рр. очолював відділ гігієни підлітків у Харківському НДІ охорони здоров'я дітей і підлітків.

У 1963 р. захистив кандидатську, а у 1975 р. – докторську дисертації. З 1980 р. працює завідувачем кафедри гігієни Чернівецького медичного інституту.

Автор 139 друкованих наукових праць, за його участю або редакцією видано ряд посібників та методичних вказівок для студентів.

Під керівництвом професора О. М. Савельєва захистили шість кандидатських дисертацій.

УДК 616.33–002.2–07:579.835.12

**А. А. Авраменко**Проблемная лаборатория по вопросам  
хеликобактериоза 3-ей городской  
больницы, г. Николаев**К ВОПРОСУ О ДИАМЕТРЕ  
ПИЛОРИЧЕСКОГО КАНАЛА И ТОНУСЕ  
ПИЛОРИЧЕСКОГО ЖОМА У БОЛЬНЫХ  
С ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫМИ  
ПОРАЖЕНИЯМИ ПИЛОРОДУОДЕНАЛЬНОЙ  
ЗОНЫ В ОСТРУЮ ФАЗУ  
ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА****Ключевые слова:** эрозивно-язвенные поражения, диаметр пилорического канала, тонус пилорического жома, зависимость.**Резюме.** *Обследовано 99 больных с эрозивно-язвенными поражениями пилородуоденальной зоны и 82 больных с хроническим гастродуоденитом в острую фазу патологического процесса. Выявлено, что диаметр пилорического канала у больных с эрозивно-язвенными поражениями пилородуоденальной зоны был достоверно меньшим, а тонус пилорического жома – более высоким, чем у больных с хроническим гастродуоденитом.***Введение**

Взгляды на патогенез эрозивно-язвенных поражений (ЭЯП) слизистой верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) за последние 45 лет не претерпели существенных изменений: считается, что в основе формирования поражений лежит нарушение равновесия между факторами агрессии и факторами защиты (весы Шея) [1, 6]. Открытие в 1983 году Б. Маршаллом и Дж. Уорреном *Helicobacter pylori* (НР) изменило взгляды на этиологию данной патологии, однако не объяснило его роль в патогенезе ЭЯП [2, 3, 4, 8, 9]. Кроме того, до конца не ясна роль в этом процессе нарушений антро-дуоденальной координации, которые существенно влияют на диаметр пилорического канала и тонус пилорического жома [2]. В доступной нам литературе таких данных обнаружено не было, что и стало поводом для проведения нашей работы.

**Цель исследования**

Изучить особенности размеров диаметра пилорического канала и тонуса пилорического жома у больных с ЭЯП в сравнении с аналогичными данными, полученными у больных с хроническим гастродуоденитом без поражений слизистой в острую фазу патологического процесса.

**Материал и методы**

Были изучены данные о размерах диаметра пилорического канала и состоянии тонуса пилорического жома, полученные при обследовании 40 больных с эрозивным поражением луковицы двенадцатиперстной кишки (ДПК), 31 больного с язвенным поражением луковицы ДПК, 28 больных с язвенным поражением препилорической и

пилорической зон желудка в острую фазу патологического процесса, а также 82 больных с хроническим гастродуоденитом в стадии обострения. Возраст пациентов колебался от 16-ти до 69-ти лет; мужчин было 105 человек, женщин – 76 .

Эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) осуществляли панэндоскопом «UGI FP-7» фирмы «Фуджинон» (Япония). Диаметр пилорического канала оценивали визуально и относительно диаметра рабочей части эндоскопа (9,8 см); состояние тонуса пилорического канала – по времени, необходимому для повышения внутриполостного давления в желудке путём нагнетания воздуха для прохождения его через пилорический жом. Кроме этого, всем больным проводили рН-метрию по методике Чернобрового В.Н. [7], а также двойное тестирование на НР-инфекцию (уреазный тест и микроскопирование окрашенных по Гимза мазков-отпечатков), биопсийный материал для которого брался из 4 топографических зон: из средней трети антрального отдела и тела желудка по большой и малой кривизне по разработанной нами методике [5].

Последовательность обследования: сначала проводилось рН-метрия, а после – ЭГДС с забором биопсийного материала для проведения тестирования на НР, определением диаметра пилорического канала и тонуса пилорического жома. Исследование проводилось утром, натощак, через 12–14 часов после последнего приёма пищи.

**Обсуждение результатов исследования**

При анализе данных, полученных при проведении рН-метрии, отмечено, что в острую фазу патологического процесса возможны все уровни кислотности: гиперацидность выраженная отмеча-

лась у 58-ми (32%), гиперацидность умеренная – у 28-ми (15,5%), нормацидность – 46-ти (25,4%), гипоацидность умеренная – у 27-ми (14,9%), гипоацидность выраженная – у 21-го (11,6%), анацидность – у 1-го (0,6%) больного.

При тестировании на НР-инфекцию у всех больных в 100% случаев был подтвержден хронический гастрит типа В при высокой концентрации бактерий на слизистой – от (++) до (+++) во всех топографических зонах желудка.

При проведении измерения диаметра пилорического канала и тонуса пилорического жома были получены данные, которые отражены в таблице.

При сравнительной характеристике полученных данных отмечается достоверно ( $p < 0,001$ ) меньший диаметр пилорического канала и достоверно ( $p < 0,001$ ) более высокий тонус пилорического жома у больных с ЭЯП пилорoduоденальной зоны относительно аналогичных данных, полученных у больных с хроническим гастродуоденитом в стадии обострения.

Полученные результаты объяснимы с точки зрения положений новой теории формирования ЭЯП верхних отделов ЖКТ – теории «едкого щелочного повреждения (плевка)» (Авраменко А.А., Гоженко А.И., 2007г.), согласно которой инициатором первичного повреждения слизистой является не соляная кислота, а образующийся из аммиака, вырабатываемого НР, гидроксид аммония, который относится к едким щелочам [2]. Небольшой диаметр пилорического канала и повышенный тонус пилорического жома у пациентов с ЭЯП пилоробульбарной зоны формируют именно здесь наибольшую концентрацию гидроксида аммония, и, следовательно, являются местом формирования повреждений, что подтверждается отсутствием ЭЯП у пациентов с хроническим гастродуоденитом, у которых достоверно диаметр пилорического канала был больше, а тонус пилорического жома – ниже.

Таблица

Показатели состояния пилорического жома у больных хроническим гастритом типа В с эрозивно-язвенными поражениями пилорoduоденальной зоны и хроническим гастродуоденитом без поражений в стадию обострения (M±m)

Группы больных	Показатели состояния пилорического жома	
	Диаметр пилорического канала (см)	Тонус пилорического жома (с)
С эрозивным поражением луковицы ДПК (n = 40)	0,21 ± 0,01	10,83 ± 0,33
С язвенным поражением луковицы ДПК (n = 31)	0,51 ± 0,02	8,29 ± 0,53
С язвенным поражением препилорической и пилорической зон желудка (n = 26)	0,36 ± 0,11	11,2 ± 0,61
С хроническим гастродуоденитом (n = 82)	1,69 ± 0,06	0,40 ± 0,032

Примечание. n – количество обследованных больных

## Вывод

Диаметр пилорического канала и тонус пилорического жома играют одну из важных ролей в формировании эрозивно-язвенных поражений пилоробульбарной зоны у больных с хроническим гастритом типа В.

## Перспективы дальнейших исследований

Будет продолжено изучение зависимости развития язвенной болезни от анатомических особенностей органа.

**Литература.** 1. Авраменко А.А., Гоженко А.И. Хеликобактериоз. – Одесса, 2004. – 324. 2. Авраменко А.А., Гоженко А.И., Гойдык В.С. Язвенная болезнь (очерки клинической патофизиологии). – Одесса, 2008. – 304с. 3. Ивашкин В.Т., Мегро Ф., Лапина Т.Н. Helicobacter pylori: революция в гастроэнтерологии. – М.: Триада-Х., 1999. – 110с. 4. Исаков В. А., Домарадский И. А. Хеликобактериоз. – М.: Медпрактика-М, 2003. – 411 с. 5. Патент на корисну модель 17723 Украина, UA МПК А61В1/00 Спосіб діагностики хронічного гастриту типу В, а також виразкової хвороби та раку шлунка, асоційованих з гелікобактерною інфекцією / А.О. Авраменко. – № u200603422; Заявл. 29.03.06; Опубл. 16.10.06, Бюл. № 10. 6. Передерий В.Г. Язвенная болезнь или пептическая язва? – Киев, 1997. – 158с. 7. Чернобровый В.Н. Клиническое применение индикатора кислотности желудка (методические рекомендации). – Винница, 1991. – С.3-12. 8. Parsonnet J. Clinician – discoverers – Marshall, Warren, and H. pylori / J. Parsonnet // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 8. – P.2421–2423. 9. Yamaoka Y, Ojo O., Fujimoto S. et al. Helicobacter pylori outer membrane proteins and gastroduodenal disease / Y.Yamaoka, O.Ojo, S.Fujimoto // Gut. – 2005. – Vol. 8. – P.1136.

## ДО ПИТАННЯ ПРО ДІАМЕТР ПІЛОРИЧНОГО КАНАЛУ ТА ТОНУС ПІЛОРИЧНОГО СТИСКАЧА У ХВОРИХ З ЕРОЗИВНО-ВИРАЗКОВИМИ УРАЖЕННЯМИ ПІЛОРДУОДЕНАЛЬНОЇ ЗОНИ В ГОСТРУ ФАЗУ ПАТОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ

А. О. Авраменко

**Резюме.** Було обстежено 99 хворих з ерозивно-виразковими ураженнями пилорoduоденальної зони та 82 хворих на хронічний гастродуоденіт у гостру фазу патологічного процесу. Виявлено, що діаметр пилоричного каналу у хворих з ерозивно-виразковими ураженнями пилорoduоденальної зони був вірогідно меншим, а тонус пилоричного стискача – вищим, ніж у хворих на хронічний гастродуоденіт.

**Ключові слова:** ерозивно-виразкові ураження, діаметр пилоричного каналу, тонус пилоричного стискача, залежність.

## TO THE QUESTION ABOUT DIAMETER OF PYLORIC CHANNEL AND TONUS OF PYLORUS IN PATIENTS WITH EROSIIVE-ULCERATIVE LESIONS OF PYLORODUODENAL ZONE IN ACTIVE PHASE OF PATHOLOGICAL PROCESS

А. А. Avramenko

**Abstract.** 99 patients suffering from erosive-ulcerative lesions of pyloroduodenal zone and 82 patients suffering from chronic gastroduodenitis have been examined in active phase of pathological process. Diameter of pyloric channel has been reliably smaller and tonus of pylorus has been reliably bigger in patients suffering from erosive-ulcerative lesions of pyloroduodenal zone.

**Key words:** erosive-ulcerative lesions, diameter of pyloric channel, tonus of pylorus, dependency.

## Specialized Laboratory on Helicobacter Problems (Nikolayev)

Clin. and experim. pathol. – 2009. – Vol.8, №3. – P.3-4.

Надійшла до редакції 20.09.2009

Рецензент – проф. О. І. Волошин

© А. А. Авраменко, 2009

УДК 591.4:616.831-005:615.874

**І. І. Андрушко**Вінницький національний медичний  
університет ім. М. І. Пирогова**БІОХІМІЧНІ МЕХАНІЗМИ КАРДІО-  
ТА ВАЗОТОКСИЧНОЇ ДІЇ НАДЛИШКУ  
ЦИСТЕЇНУ В КРОВІ ЩУРІВ****Ключові слова:** цистеїн, ендотелі-  
альна дисфункція, фіброз, оксидативний стрес**Резюме.** Високий рівень цистеїну в крові є важливим фактором ризику кардіоваскулярної патології та атерогенезу. В експериментальних умовах на 20 щурах-самцях визначені біохімічні механізми кардіо- та вазотоксичної дії надлишку цистеїну. Доведено, що гіперцистеїнемія викликає формування атерогенних змін у серцево-судинній системі щурів, які проявляються розвитком ендотеліальної дисфункції, дисліпідемії, оксидативного стресу та фіброзу серця і аорти.**Вступ**

Встановлено, що високий рівень цистеїну в крові є важливим фактором ризику кардіоваскулярної патології та атеросклерозу [35; 28] і асоціюється з розвитком ендотеліальної дисфункції [10]. Механізм проатерогенної дії надлишку цистеїну на сьогодні залишається невідомим. По аналогії з патогенезом гіпергомоцистеїнемії [8] можна припустити, що механізм несприятливої дії надлишку цистеїну також може бути пов'язаним з ковалентною модифікацією (цистеїнуванням) білків з наступною зміною їх функціональної активності, з ініціюванням оксидативного стресу та, можливо, з іншими чинниками.

З моменту відкриття фізіологічної ролі оксиду азоту, ендотеліальну дисфункцію традиційно пов'язують з його дефіцитом, який виникає внаслідок пригнічення активності синтази оксиду азоту або з посиленням його оксидативної деградації [10]. Однак спектр вазоактивних молекул є значно ширшим і включає як активні форми кисню (супероксидний та гідроксильний радикали, пероксид водню), так і газові молекули – монооксид карбону, водень сульфід, діоксид сірки [23; 20]. Можливо, що індукована надлишком цистеїну ендотеліальна дисфункція є наслідком порушення балансу між продукцією вазоконстрикторів та вазодилітаторів. Ця гіпотеза не виключає існування й інших механізмів проатерогенної дії гіперцистеїнемії.

**Мета дослідження**

Дослідити біохімічні механізми кардіо- та вазотоксичної дії надлишку цистеїну у щурів.

**Матеріал і методи**

Експериментальне дослідження проводили на 20 білих безпородних щурах-самцях вагою 160-250 г, яких утримували в стандартних умовах експериментальної клініки ВНМУ ім. М. І. Пирогова. Щури 1-ї групи (інтактні) отримували стандартний сухий раціон збалансований за всіма нутрієнтами, виробництва НВП Ф.У.Д. (м.Київ). Щурам 2-ї групи на фоні стандартної дієти вводили інтрагастрально L-цистеїн (Sigma) з розрахунку 200 мг/кг/добу на 1% розчині крохмалю протягом 4 тижнів. Евтаназію тварин здійснювали під ефірним наркозом.

Вміст білка, тригліцеридів, холестерину (ХС) та його фракцій в сироватці крові та тканинах визначали уніфікованими методами [7]. Кількість гідроксипроліну в аорті та лівому шлуночку визначали за його взаємодією з реактивом Ерліха, використовуючи як окисник хлорамін Т [30], а вміст глікозаміногліканів визначали карбазоловим методом [33]. Попередньо наважки аорти та лівого шлуночка висушували до постійної маси та деліпидували сумішню хлороформ-метанол. У ліпідному екстракті визначали вміст вільного ХС та тригліцеридів уніфікованими методами [7].

Вміст цистеїну визначали за реакцією з нінгідрином, використовуючи для вивільнення білково-зв'язаного цистеїну дитіотреїтол [19], а рівень гомоцистеїну - імуноферментним методом з використанням комерційного набору фірми "Axis-Shield", Англія. Вміст H<sub>2</sub>S (водень сульфід) у сироватці крові визначали за адаптованими нами методом, який полягає в утворенні тіонінового барвника при взаємодії сульфід-аніону з парафенілендіаміном [5]. Вміст малонового діальдегі-

ду визначали за реакцією з тіобарбітуровою кислотою [2], а білкових карбонільних груп білків – по реакції з 2,4-динітрофенілгідразином [22].

Продукцію вазодилаторної молекули монооксиду карбону визначали за рівнем карбоксигемоглобіну, вміст якого в крові визначали спектрофотометричним методом за різницею в поглинанні при 578 та 564 нм [3]. Суму нітритів та нітратів у сироватці крові визначали за реакцією Грісса після відновлення нітратів зависсю цинкового порошку в розчині аміаку [6]. Білок сироватки крові осаджували ацетонітрилом. Білкові сульфгідрильні (тіольні) групи визначали за реакцією з реактивом Елмана [1]. Негемове залізо в гомогенаті серця визначали бато-фенатроліновим методом, після осадження білків трихлороцтовою та соляною кислотами [27].

Активність аконітази (КФ 4.2.1.3) вимірювали в пост'ядерній фракції за зростанням поглинання при 240 нм при перетворенні цитрату в цисаконітат [25; 32]. Активність NADPH-оксидази (КФ 1.6.3.1) вимірювали по падінню поглинання NADPH при 340 [17], а активність тіоредоксинредуктази (КФ 1.6.4.5) – за швидкістю NADPH-залежного відновлення 5,5'-дітіобіс(2-нітробензоату) [26]. Активність сульфітоксидази (КФ 1.8.3.1) визначали за швидкістю окиснення сульфід-аніону в присутності гексоціаноферрату калію [12]. Активність апірази (КФ 3.6.1.5) визначали за вивільненням неорганічного фосфату в процесі гідролізу АДФ [16]. Сумарну активність синтази оксиду азоту (КФ 1.14.13.39) визначали за утворенням нітрит-аніону [4]. Активність цистатіонін-γ-ліази (КФ 4.4.1.1) визначали за утворенням гідроген сульфідру з цистеїну [31]. Активність параоксонази-арілестерази (КФ 3.1.1.2) визначали за швидкістю гідролізу фенілацетату [13].

Статистичну обробку отриманих результатів проводили на персональному комп'ютері за допомогою стандартних статистичних програм "Microsoft Excel" для Windows – 2000. Оцінювали середнє значення, вірогідність відмінностей за t-критерієм Стьюдента. Результати представлені як  $M \pm m$ .

### Обговорення результатів дослідження

Результати нашого дослідження продемонстрували, що 4 тижневе інтрагастральне введення L-цистеїну в дозі 200 мг/кг/добу приводило до зростання вмісту загального цистеїну в сироватці крові на 36% в порівнянні з групою контролю (табл. 1). Натомість вміст гомоцистеїну та білкових SH-груп за цих умов падав на 26 та 18,5%, відповідно. Надлишок цистеїну в дієті щурів приводив до зниження рівня вазодилатуючих молекул у крові. Зокрема, реєструвалося вірогідне зниження вмі-

сту гідроген сульфідру, метаболітів оксиду азоту (нітратів і нітритів) на 26% та комплексу монооксиду карбону з гемоглобіном - карбоксигемоглобіну – на 23% в порівнянні з контрольними тваринами. На фоні гіперцистеїнемії відмічалися також помірні протатерогенні зміни в ліпідному спектрі крові, зокрема, підвищення вмісту загального ХС, ХС ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), тригліцеридів та зниження рівня ХС ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ).

Введення тваринам L-цистеїну викликало помірне зростання маси міокарду (на 10%) та особливо лівого шлуночка (на 19%), що можливо пов'язано з гіпертрофією міокарду та профіброгенними змінами в ньому (табл. 2). Останнє підтверджується зростанням на 22,9% вмісту специфічної для колагену амінокислоти - гідроксипроліну в лівому шлуночку.

У серці тварин, що отримували цистеїн, зростає в 1,8 раза вміст вільного (небілкового цистеїну). Однак найбільш сильно (в 2,9 раза) зростає рівень білковозв'язаного цистеїну, що на нашу думку є наслідком приєднання цистеїну до HS-груп залишків цистеїну в білках серця, з утворенням змішаних білково-цистеїнових дисульфідів.

Перевантаження щурів цистеїном викликає зростання в серці в 2,4 раза рівня карбонільних груп білків та малонового діальдегіду, що свідчить про розвиток оксидативного стресу. Це зближує гіперцистеїнемію з гіпергомоцистеїнемією, для якої оксидативний стрес також є важливим елементом патогенезу ураження серцево-судинної системи [8]. Причиною розвитку оксидативного стресу, на нашу думку, є різке зростання в умовах перевантаження цистеїном відновного потенціалу в тканинах, адже цистеїн, як і гомоцистеїн чи інші тіольні сполуки, здатні підтримувати іони металів зі змінною валентністю, зокрема заліза та міді, у відновленому стані, тобто у формі, в якій вони вступають в реакції одноелектронного переносу (типу реакції Фентона), відновлюючи молекулярний кисень до супероксидного радикалу ( $O_2^{\cdot-}$ ), пероксиду водню, гідроксильного ( $\cdot OH$ ) радикалу [8].

Відновні властивості цистеїну дозволяють йому також брати участь в мобілізації іонів заліза з феритинових депо [18], що за умов його надлишку може викликати зростання концентрації іонів вільного (нехелатованого) заліза, які стають центрами радикалоутворення. Наші результати засвідчили, що рівень негемового заліза в серці щурів за умов гіперцистеїнемії зріс на 34,5%. Ми вважаємо, що зростання вмісту вільного заліза є однією з причин індукованого гіперцистеїнемією оксидативного стресу. Зауважимо, що клінічні та експериментальні дослідження свідчать, що гі-

Таблиця 1

Біохімічні показники крові у щурів, що протягом 4 тижнів отримували надлишок цистеїну ( $M \pm m$ )

Показники	Контрольна група, n=10	Введення цистеїну, n=10	P
Загальний цистеїн, мкмоль/л	123,6±5,67	168,2±6,67	<0,001
Загальний гомоцистеїн, мкмоль/л	6,02±0,56	4,46±0,31	<0,05
Білкові SH-групи, ммоль/л	8,77±0,45	7,15±0,40	<0,02
H <sub>2</sub> S, мкмоль/л	71,3±5,38	52,6±3,06	<0,01
Нітрати та нітрити, ммоль/л	47,8±3,05	35,2±2,98	<0,02
Карбоксигемоглобін крові, %	3,58±0,22	2,76±0,21	<0,05
Загальний ХС, ммоль/л	2,18±0,068	2,30±0,063	>0,05
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,95±0,033	0,83±0,030	<0,02
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	1,23±0,068	1,48±0,081	<0,05
Тригліцериди, ммоль/л	0,97±0,043	1,13±0,051	<0,05

Таблиця 2

Біохімічні показники серця щурів, що протягом 4 тижнів отримували надлишок цистеїну ( $M \pm m$ )

Показники	Контрольна група, n=10	Введення цистеїну, n=10	P
Маса серця, мг/100 г маси тіла	334±11	368±13	>0,05
Маса лівого шлуночка, мг/100 г маси тіла	225±12	268±14	<0,05
Гідроксипролін лівого шлуночка, мг/г сухої маси	3,74±0,21	4,60±0,23	<0,02
Небілковий цистеїн, мкмоль/г	0,15±0,011	0,27±0,014	<0,001
Білковозв'язаний цистеїн, мкмоль/г	0,37±0,024	1,09±0,060	<0,001
Карбонільні групи білків, нмоль/мг білка	0,46±0,032	1,12±0,049	<0,001
Малоновий діальдегід, нмоль/мг білка	2,50±0,14	5,61±0,27	<0,001
Негемове залізо, мкмоль/г сирової маси	1,13±0,048	1,52±0,049	<0,001
Аконітаза, мкмоль/хв на 1 мг білка	0,58±0,038	0,41±0,027	<0,002

Таблиця 3

Біохімічні показники в гомогенаті аорти щурів, що протягом 4 тижнів отримували надлишок цистеїну ( $M \pm m$ )

Показники	Контрольна група, n=10	Введення цистеїну, n=10	P
Гідроксипролін, мг/г сухої маси маси	14,8±0,98	17,6±0,40	<0,02
Глікозаміноглікани, мг/г сухої маси маси	5,46±0,34	6,76±0,36	<0,02
Вільний холестерин, мкмоль/г сухої маси	12,9±0,87	16,3±1,04	<0,05
Тригліцериди, мкмоль/г сухої маси	13,8±1,07	17,6±1,03	<0,05
NADPH-оксидаза, нмоль/хв. на 1 мг білка	0,71±0,068	0,97±0,053	<0,001
Синтаза оксиду азоту, нмоль/хв. на 1 мг білка	53,7±3,64	40,3±2,15	<0,01
Цистатіонін-гама-піаза, нмоль/хв. на 1 мг білка	0,138±0,010	0,084±0,01	<0,001
Сульфітоксидаза, нмоль/хв. на 1 мг білка	1,43±0,11	1,11±0,065	<0,05
Тіоредоксинредуктаза, нмоль/хв. на 1 мг білка	3,53±0,22	2,65±0,28	<0,05
Параоксоназа, нмоль/хв. на 1 мг білка	68,1±3,91	56,9±2,98	<0,05
Апіраза, нмоль/хв. на 1 мг білка	12,3±0,68	18,8±0,55	<0,001

перферимія та накопичення заліза в тканинах серцево-судинної системи є одним з чинників атеросклеротичного ушкодження судин, а гіперферимію відносять до факторів ризику серцево-судинних захворювань [24].

Додатковим свідченням індукованої мобілізації іонів заліза є обумовлене гіперцистеїнемією зниження активності фермента аконітази - на 29,4%, порівняно з інтактними тваринами. Відомо, що аконітаза містить [4Fe-4S] кластер і забезпечує перетворення цитрату в ізоцитрат в циклі трикарбонових кислот в мітохондріях, а цитозо-

льна форма ферменту слугує депо заліза, яка при втраті іонів заліза перетворюється в залізорегуляторний білок-1, що на рівні транскрипції регулює обмін заліза [34]. Зауважимо також, що зниження активності аконітази, є одним з найбільш чутливих маркерів пошкодження серця та ендотеліальної дисфункції [32; 9]. Профіброгенні ефекти надлишку цистеїну також можуть бути пов'язані зі зростанням концентрації іонів заліза та ініціюванням оксидативного стресу, адже активні форми кисню є медіаторами процесів фіброгенезу та ремоделювання міокарду [21].



Навантаження тварин цистеїном протягом 4 тижнів викликало проатерогенні зміни в аорті щурів (табл. 3). Зокрема, зростав вміст гідроксипроліну та глікозаміногліканів (на 18,9 та 23,8%, відповідно) та вміст вільного ХС і тригліцеридів (на 26,4 і 27,5%, відповідно). Посилувалась (на 36,6%) активність ендотеліального фермента NADPH-оксидази, який продукує супероксидний радикал, який проявляє потужні прооксидантні властивості, пряму і опосередковану (через зв'язування оксиду азоту) вазоконстрикторну дію [15].

Навантаження цистеїном також викликає зниження на 25% активності ендотеліальної синтази оксиду азоту, що кореспондується зі зниженням концентрації в крові нітратів та нітритів - стабільних метаболітів оксиду азоту - ендотелій розслаблюючого фактору. Під впливом цистеїну знижується на 39% також активність цистатіонін-γ-ліази, фермента, який продукує інший вазодилатор – гідроген сульфід [23], що співпадає з вірогідним зниженням вмісту в крові цієї речовини. В аорті тварин, що отримували цистеїн, відбувається зниження на 22% активності сульфітоксидази. Цей фермент, як відомо, каталізує окиснення сульфату до вазоактивної молекули – діоксиду сірки [23].

Навантаження цистеїном викликає зниження на 25% активності тіоредоксинредуктази, ключового фермента, який входить у тіоредоксинову систему. Ця система, як відомо, забезпечує функціонування численних редокс-чутливих білків, активність яких регулюється через зміну редокс-статусу їх тиольних груп [11]. До редокс-чутливих білків належать синтаза оксиду азоту та цистатіонін-γ-ліаза, тому зниження продукції вазодилаторів оксиду азоту та гідроген сульфід цими ферментами можна поставити у зв'язок з падінням активності тіоредоксинредуктази. Навантаження цистеїном викликає зниження в аорті активності параоксонази (на 16,5%), фермента, який проявляє антиоксидантні та антиатерогенні властивості [29], але натомість викликає вірогідне зростання на 52,8% активності фермента апірази. Остання каталізує деградацію аденілових нуклеотидів (зокрема АТФ та АДФ). Аденілові нуклеотиди є вазоктивними молекулами з переважно дилатуючою дією, які реалізують свою дію через пуринові рецептори серця та судин [14]. Тому індуковане надлишком цистеїну посилення активності апірази буде зменшувати чутливість ендотелія до вазорелаксуючої дії аденілових нуклеотидів.

Таким чином, результати нашого дослідження довели, що тривале надходження надлишкових кількостей цистеїну викликає формування атерогенних змін в серцево-судинній системі щурів, які проявляються розвитком ендотеліальної дис-

функції, дисліпідемії, явищами ліпідозу, оксидативного стресу і фіброзу серця та аорти. Зокрема, в крові знижується рівень вазодилаторних молекул – оксиду азоту, гідроген сульфід, монооксиду карбону, що кореспондується з пригніченням активності ферментів, що продукують ці молекули (синтази оксиду азоту та цистатіонін-γ-ліази). Одночасно посилюються вазоконстрикторні впливи, внаслідок зростання активності NADPH-оксидази, фермента який продукує супероксидний радикал та апірази – фермента, який руйнує вазодилаторні аденілові нуклеотиди. В аорті зростає вміст вільного ХС та тригліцеридів, а в сироватці крові зростає рівень тригліцеридів, ХС ЛПНЩ, при одночасному падінні вмісту ХС ЛПВЩ. Зростає маса лівого шлуночка та вміст в ньому гідроксипроліну, як і його рівень та глікозаміногліканів в аорті. Розвиваються явища оксидативного стресу, який проявляється мобілізацією заліза, зниженням активності аконітази, зростанням вмісту карбонільних груп білків та малонового діальдегіду, падінням активності параоксонази та тіоредоксинредуктази.

## Висновки

1. Гіперцистеїнемія призводить до зниження в крові рівня вазодилаторних молекул – оксиду азоту, гідроген сульфід, монооксиду карбону, що кореспондується з пригніченням активності ферментів, які продукують ці молекули (синтази оксиду азоту та цистатіонін-γ-ліази) при одночасному посиленні продукції вазоконстрикторних молекул.

2. Надлишок цистеїну сприяє активації оксидативного стресу, що проявляється мобілізацією заліза, зниженням активності аконітази, зростанням вмісту карбонільних груп білків та малонового діальдегіду, падінням активності параоксонази та тіоредоксинредуктази

3. На фоні гіперцистеїнемії реєструвалися профіброгенні зміни в серці та аорті, які обумовлювали помірне збільшення маси міокарду.

## Перспективи подальших досліджень

З'ясування патогенетичних механізмів несприятливої дії надлишку цистеїну на серцево-судинну систему створює перспективи для цілеспрямованого пошуку засобів корекції гіперцистеїнемії в клініці.

**Література.** 1. *Веревкина И.В., Точилкин А.И., Попова Н.А.* Колориметрический метод определения SH-групп и S-S-связей в белках при помощи 5,5'-дитиобис(2-нитробензойной кислоты) / И.В.Веревкина, А.И.Точилкин, Н.А.Попова // В кн. "Современные методы в биохимии". - М.: Медицина, 1977. - С. 223-228. 2. *Владимиров Ю.А., Арчаков А.И.* Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. - М.: Наука, 1972. - 252 с. 3. *Гадаскина И.Д.,*

Гадаскина Н.Д., Филов В.А. Определение промышленных неорганических ядов в организме. Ленинград. Медицина. 1973. 288 с. 4. Гула Н. М., Косякова Г. В., Бердишев А. Г. Влияние N-стеароилетаноламина на NO-синтазный путь генерации оксида азота в аорте та серці шурів із стрептозототиніндукованим діабетом / Н. М. Гула, Г. В. Косякова, А. Г. Бердишев // Укр. біохім. ж. 2007, том 79, №5, с. 153-158. 5. Заїчко Н.В., Пентюк Н.О., Пентюк Л.О., Мельник А.В., Андрушко І.І. Визначення вмісту гідроген сульфїду в сироватці крові / Н.В. Заїчко, Н.О. Пентюк, Л.О. Пентюк [та інші] // Вісник наукових досліджень. – 2009. - №1. - С. 29-32. 6. Коренман И.М. Методы определения органических соединений / И.М. Коренман // М.: Химия, 1975. - 360 с. 7. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / Под ред. В.В. Меньшикова. - М.: Медицина, 1987. - 368 с. 8. Пентюк О.О., Луцук М.Б., Андрушко І.І., Постовітенко К.П. Метаболізм гомоцистеїну та його роль в патології / О.О. Пентюк, М.Б. Луцук, І.І. Андрушко [та інші] // Укр. біохім. ж. – 2003. – №1. – С. 5-17. 9. Addabbo F, Ratliff B, Park HC, Kuo MC, Ungvari Z, Csiszar A, Krasnikov B, Sodhi K, Zhang F, Nasjletti A, Goligorsky MS. The Krebs cycle and mitochondrial mass are early victims of endothelial dysfunction: proteomic approach // Am J Pathol. - 2009. Vol. 74, № 1. P. 34-43. 10. Ashfaq S., Abramson J.L., Jones D.P., Rhodes S.D., Weintraub W.S., Hooper W.C., Vaccarino V., Alexander R.W., Harrison D.G., Quyyumi A.A. Endothelial function and aminothiols biomarkers of oxidative stress in healthy adults // Hypertension. - 2008. Vol. 52, № 1. P. 80-5. 11. Berndt C, Lillig CH, Holmgren A. Thiol-based mechanisms of the thioredoxin and glutaredoxin systems: implications for diseases in the cardiovascular system // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2007. Vol. 292, № 3. – P. 1227-1236. 12. Cohen H.J., Fridovich I. Hepatic sulfite oxidase. Purification and properties / H.J. Cohen, I. Fridovich // J Biol Chem. - 1971. - Vol. 246, №2. - P. 359-366. 13. Connelly PW, Maguire GF, Draganov DI. Separation and quantitative recovery of mouse serum arylesterase and carboxylesterase activity // J Lipid Res. – 2004. Vol. 45, № 3. – P. 561-566. 14. Di Virgilio F, Solini A. P2 receptors: new potential players in atherosclerosis // Br J Pharmacol. – 2002. Vol. 135, № 4. – P. 831-42. 15. Faraci FM. Reactive oxygen species: influence on cerebral vascular tone. // J. Appl. Physiol. – 2006. – Vol. 100. - N2/ - P. 739-743.

## БИОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ КАРДИО- И ВАЗОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ИЗБЫТКА ЦИСТЕИНА В КРОВИ

И. И. Андрушко

**Резюме.** Высокий уровень цистеина в крови является важным фактором риска сердечно-сосудистой патологии и атерогенеза. В экспериментальных условиях на 20 белых беспородных крысах-самцах были оценены биохимические механизмы кардио- и вазотоксического действия избытка цистеина в крови. Доказано, что гиперцистеинемия вызывает формирование атерогенных изменений в сердечно-сосудистой системе крыс, которые проявляются развитием эндотелиальной дисфункции, дислипидемии, фиброза сердца и аорты, активацией оксидативного стресса.

**Ключевые слова:** цистеин, эндотелиальная дисфункция, фиброз, оксидативный стресс

## BIOCHEMICAL MECHANISMS OF CARDIO- AND VASOTOXIC EFFECT OF HYPERCYSTEINEMIA IN BLOOD

I. I. Andrushko

**Abstract.** A high level of plasma cysteine (hypercysteinemia) in blood is an important risk factor of cardiovascular pathology atherogenesis. Biochemical mechanisms of cardio- and vasotoxic effect of hypercysteinemia in blood were estimated on 20 white non pure-bred male rats in experimental conditions. It has been probed that hypercysteinemia causes the formation of atherogenic changes in cardio-vascular system of rats, which are manifested with the development of endothelial dysfunction, dyslipidemia, fibrosis of heart and aorta, oxidative stress activation.

**Key words:** cysteine, endothelial dysfunction, fibrosis, oxidative stress

M. I. Pyrogov National Medical University (Vinnytsia)

*Clin. and experim. pathol.* - 2009. - Vol. 8, №3. - P. 5-9.

Надійшла до редакції 20.09.2009

Рецензент – доц. Н. П. Григор'єва

© I. I. Andrushko, 2009

УДК 616.33-002.44:616.36]:616-005.1-08

**В. М. Багрій**  
**І. С. Давиденко**  
**О. І. Федів**

Буковинський державний медичний  
університет, м. Чернівці

## ІНТЕНСИВНІСТЬ ОКИСНЮВАЛЬНОЇ МОДИФІКАЦІЇ БІЛКІВ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ТА БІОПТАТАХ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ШЛУНКА ПРИ ЕРОЗИВНО-ВИРАЗКОВИХ УРАЖЕННЯХ ШЛУНКА ТА ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

**Ключові слова:** окиснювальна  
модифікація білків, хронічне  
обструктивне захворювання  
легень, виразкова хвороба.

**Резюме.** В роботі наведені дані дослідження процесів окиснювальної модифікації білків у сироватці крові та біоптатах слизової оболонки шлунка при ерозивно-виразкових ураженнях шлунка та дванадцятипалої кишки у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. Встановлено, що найбільш виражені зміни спостерігаються у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, яке поєднане з *Helicobacter pylori*-асоційованою виразковою хворобою шлунка та дванадцятипалої кишки.

### Вступ

За даними ВООЗ, ерозивно-виразкові ураження шлунка та дванадцятипалої кишки (ЕВУШДПК), в т.ч. у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є одним із найбільш розповсюджених захворювань органів травлення [1]. Відомо, що від 5 до 7,5% населення страждає на поєднання значених патологій [2].

Важливу роль у виникненні та розвитку запального процесу як в шлунку, дванадцятипалої кишкою, так і в бронхах відіграють процеси окиснювальної модифікації білків (ОМБ), які призводять до підвищення чутливості білків до протеолізу, а також до переходу ферментів у каталітично неактивні і більш термолабільні форми [3]. Ці зміни не тільки погіршують кровопостачання слизової оболонки (СО), а також спричиняють виникнення тканинної гіпоксії, трофічних порушень, зміни системи гуморальної регуляції [4]. Беззаперечний вплив на рівень пошкодження СО шлунка та ДПК має *Helicobacter pylori* (НР) [5, 6].

### Мета дослідження

Дослідити інтенсивність процесів ОМБ у сироватці крові та біоптатах СО шлунка у хворих на ХОЗЛ при супутніх ЕВУШДПК.

### Матеріал і методи

Обстежено 34 хворих на ХОЗЛ із супутньою НР-асоційованою виразковою хворобою (ВХ) шлунка та ДПК (1-а група), 44 хворих на ХОЗЛ із НР-негативними ЕВУШДПК (2-а група). Крім

того обстежено 32 хворих на НР-асоційовану ВХШ та ДПК без ХОЗЛ (3-я група) і 36 практично здорових осіб (ПЗО), які були віднесені до 4-ї групи. За статевими та віковими ознаками у обстежених хворих суттєвої різниці не було.

Інтенсивність ОМБ досліджували з використанням методики Дубиніної О.Є. та співавт. (1995) в модифікації І.Ф. Мецишена (1998), оцінюючи її за вмістом альдегід- і кетондинітрофенілгідрозонів нейтрального (АКДНФГ НХ) та основного характеру (АКДНФГ ОХ) у сироватці крові. Крім того, для оцінки ОМБ у окремих епітеліальних клітинах СО шлунка проводили мікроскопічні дослідження, які ґрунтуються на результатах комп'ютерної спектроскопії згідно з методикою забарвлення гістологічних зрізів бромфеноловим синім за Мікель-Кальво. Забір крові та біоптатів зі СО шлунка для досліджень проводили вранці натще після 12-15 год голодування. Дослідження проводились у хворих в період рецидиву захворювання до початку лікування.

Статистична обробка результатів дослідження проведена на РС IBM 586 за допомогою програми «Statistica 6.0».

### Обговорення результатів дослідження

Дослідження активності процесів ОМБ у сироватці крові виявило певні закономірності (табл. 1). Аналіз результатів засвідчує істотніше збільшення рівнів АКДНФГ нейтрального та основного характеру в сироватці крові у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з НР – асоційованою ВХШ та ДПК

Таблиця 1

Вміст альдегід- та кетондинітрофенілгідрозонів нейтрального та основного характеру при ерозивно-виразкових ураженнях шлунка та дванадцятипалої кишки у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень

Показник	Групи обстежених			
	Хворі на ХОЗЛ у поєднанні з НР-асоційованою ВХШ та ДПК (1-а група) n=34	Хворі на ХОЗЛ із супутніми НР-негативними ЕВУШДПК (2-а група) n=44	Хворі на НР-асоційовану ВХШ та ДПК (3-я група) n=32	Практично здорові особи (4-а група) n=36
АКДФНГ НХ, ммоль/л, 370 нм	3,56±0,16 *	3,08±0,19 */**	2,87±0,17 */**	1,42±0,11
АКДФНГ ОХ, о.о.г/г білка, 430 нм	25,48±1,13 *	22,73±1,12 */**	19,76±1,06 */**	15,62±0,84

Примітка. \* – відмінності вірогідні ( $p<0,05$ ) між показниками 1-ї та 4-ї груп, 2-ї та 4-ї груп, 3-ї та 4-ї груп. \*\* – відмінності вірогідні ( $p<0,05$ ) між показниками 1-ї та 2-ї груп, 1-ї та 3-ї груп

Таблиця 2

Величина коефіцієнтів G/B та R/B у деяких клітинах слизової оболонки шлунка при виразковій хворобі

НР-асоційована ВХШ та ДПК без ХОЗЛ	НР-негативні ЕВУШДПК у поєднанні з ХОЗЛ	НР-асоційована ВХШ та ДПК, яка поєднана з ХОЗЛ
Покривно-ямковий епітелій		
G/B – 0,986±0,0231	G/B – 0,993±0,0226	G/B – 1,094±0,0238 P1=0,011; P2=0,003
R/B – 1,014±0,0235	R/B – 1,016±0,0239	R/B – 1,114±0,0247 P1=0,005; P2=0,006
Слизисті клітини		
G/B – 0,920±0,0229	G/B – 0,924±0,0221	G/B – 1,186±0,0242 P1<0,001; P2<0,001
R/B – 0,916±0,0225	R/B – 0,921±0,0224	R/B – 1,202±0,0243 P1<0,001; P2<0,001
Ентероцити		
G/B – 1,128±0,0254	G/B – 1,207±0,0242 P1=0,029	G/B – 1,422±0,0251 P1<0,001; P2=0,001
R/B – 1,206±0,0306	R/B – 1,628±0,0325 P1<0,001	R/B – 1,784±0,0327 P1<0,001; P2=0,009

Примітки.  $p_1$  – вірогідність розбіжності у середніх тенденціях за двостороннім непарним критерієм Стьюдента з групою хворих на НР-асоційовану ВХШ та ДПК без ХОЗЛ.  $p_2$  – вірогідність розбіжності в середніх тенденціях за двостороннім непарним критерієм Стьюдента з групою хворих на НР-негативні ЕВУШДПК у поєднанні з ХОЗЛ.

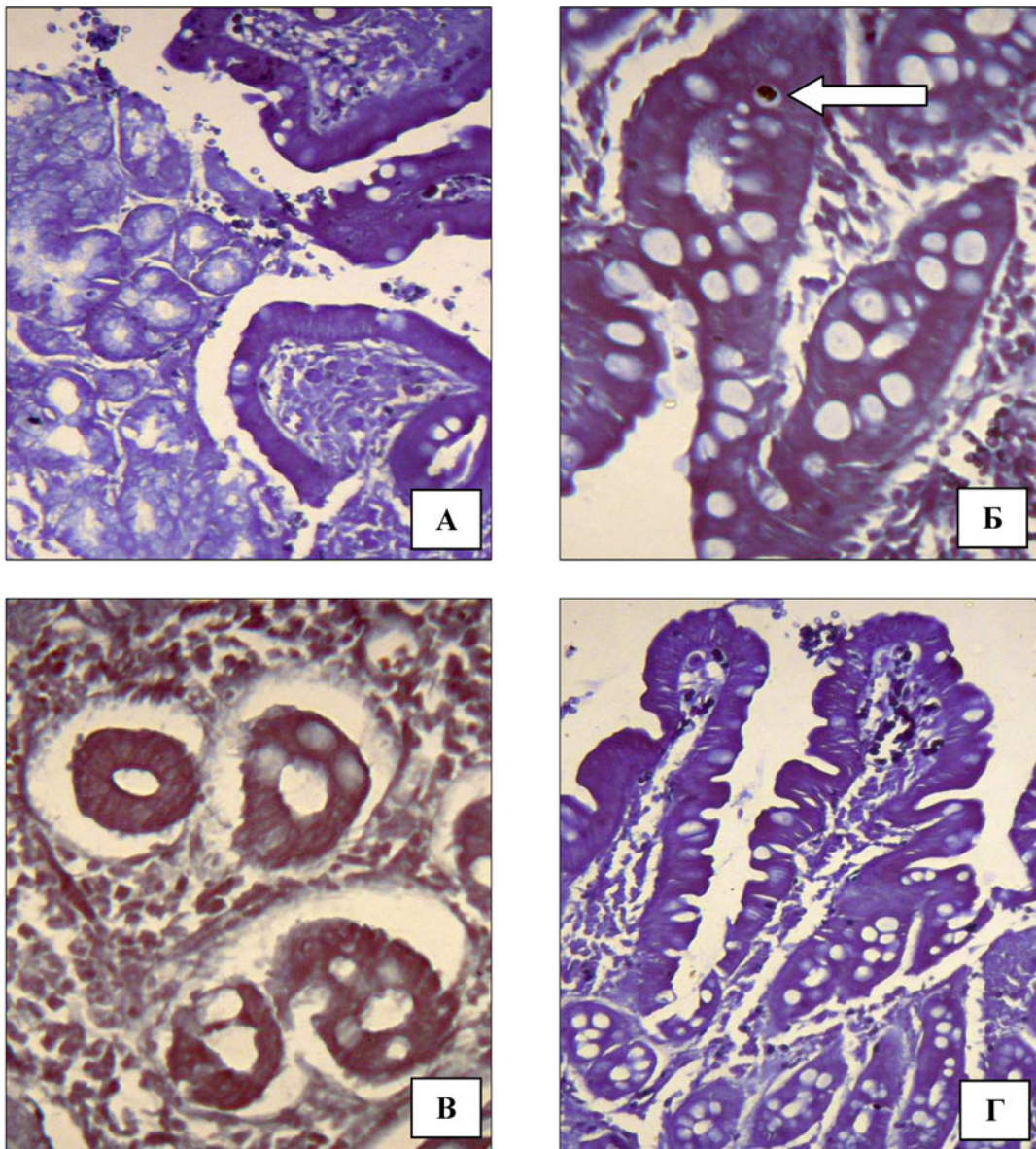
порівняно із значеннями ПЗО (АКДФНГ нейтрального характеру – 1,42±0,11 та АКДФНГ основного характеру – 15,62±0,84). Зокрема, встановлено зростання АКДФНГ нейтрального та основного характеру у обстежених 1-ї групи на 150,70% ( $p<0,05$ ) та 63,12% ( $p<0,05$ ) відповідно, у пацієнтів 2-ї групи – на 116,90% та 45,52% відповідно і в 3-й групі обстежених – на 102,11% ( $p<0,05$ ) та 26,50% ( $p<0,05$ ) відповідно до значень ПЗО. Таким чином, у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з НР – асоційованою ВХШ та ДПК процеси окиснювальної модифікації білків є вираженішими, ніж в інших групах, що відповідає клінічній картині виразкової хвороби, яка супроводжується торпідним больовим синдромом в епігастральній ділянці незважаючи на лікування.

Для вирішення питання причини такого різноспрямованого клінічного перебігу у хворих на ХОЗЛ із ерозивно-виразковими ураженнями слизової оболонки гастродуоденальної зони (залежно від супутньої патології і без неї) було проведе-

но гістохімічні дослідження забарвлення структур СОШ за методикою Мікель-Кальво.

Методика забарвлення гістологічних зрізів бромфеноловим синім за Мікель-Кальво застосована для оцінки ОМБ у окремих епітеліальних клітинах СО шлунка в зв'язку із припущенням, що ХОЗЛ, спричиняючи хронічну гемічну, а потім і циркуляторну гіпоксію СО, може призводити до підсилення вільнорадикальних процесів, у т.ч. ОМБ (рис.).

Принцип визначення стану білків у СОШ за допомогою методики Мікель-Кальво полягає в наступному. За спеціальних умов забарвлення гістологічних зрізів, які регламентуються зазначеною методикою, білки, в яких переважають аміногрупи забарвлюються у синій колір, а білки, в яких переважають карбоксильні групи, забарвлюються у зелений або червоний колір. Як видно з рисунка, насправді «чистого» синього, зеленого чи червоного кольорів у мікроскопічних препаратах не простежується, тому для об'єктивної оці-



**Рис.** Приклади забарвлення структур СОШ при ЕВУШДПК з ХОЗЛ при застосуванні методики з бромфеноловим синім за Мікель-Кальво.

А) Місце кишкової метаплазії поруч з нормальними структурами СОШ Об.10<sup>х</sup>, ок.10<sup>х</sup>.

Б) Місце кишкової метаплазії з апоптотичним тільцем (вказане стрілкою). Зміна забарвлення переважно в «червоний бік». Об.40<sup>х</sup>, ок.10<sup>х</sup>.

В) Місце кишкової метаплазії. Зміна забарвлення переважно в «зелений бік». Об.40<sup>х</sup>, ок.10<sup>х</sup>.

Г) Місце з кишковими ворсинами. Об.10<sup>х</sup>, ок.10<sup>х</sup>

нки компонентів кольору слід застосувати метод комп'ютерної мікроспектрофотометрії. Розкладаючи комп'ютерним мікроспектрофотометричним методом змішане забарвлення на червоний, зелений та синій кольори, по кожному кольору отримують його величини, які використовують для отримання коефіцієнтів G/B та R/B (від англ. R – червоний, G – зелений, B – синій), зростання величини яких можна розцінити як зсув у бік переважання карбоксильних груп, що згідно із сучасними даними вказує на інтенсифікацію ОМБ [7].

Досвід використання коефіцієнтів G/B та R/B на різних тканинах показує, що застосовувати їх

бажано обидва, оскільки різні структури при патології можуть проявити зміну забарвлення як у зелений, так і у червоний бік, що важко наперед точно спрогнозувати. Коефіцієнти G/B та R/B, отримані після комп'ютерного мікроспектрометричного аналізу цитоплазми трьох типів клітин (покривно-ямковий епітелій, слизисті клітини, ентероцити), наведені у табл. 2.

Аналіз отриманих даних засвідчує, що у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ЕВУШДПК виявлено кишкову метаплазію в ентероцитах, яка супроводжується підсиленням процесів ОМБ навіть без гелікобактеріозу. Клінічно такий варіант супрово-

джується не вираженим больовим, а вираженим диспепсичним синдромом. Саме це вказує про роль самої ХОЗЛ у «чистому вигляді» в поглибленні патологічних змін СОШ та ДПК. При наявності же гелікобактеріозу у хворих на ХОЗЛ, відзначається вища інтенсивність процесів ОМБ в клітинах СОШ та ДПК. Клінічно при цьому характерна вираженість больового синдрому.

Таким чином, у хворих на ХОЗЛ із супровідною НР-асоційованою ВХ шлунка та ДПК, відзначаються істотніші зміни процесів ОМБ як у сироватці крові, так і в біоптатах слизової оболонки шлунка та ДПК в порівнянні з групою хворих на ХОЗЛ з НР-негативними ЕВУШДПК і пацієнтів з НР-асоційованою ВХШ та ДПК без ХОЗЛ. Ймовірно, зазначені зміни спричинені негативним впливом гіпоксії та персистуючої гелікобактерної інфекції, які запускають каскад патологічних реакцій, що є проявом інтенсифікації процесів окиснювальної модифікації білків.

## Висновки

1. У хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із *Helicobacter pylori*-асоційованою хворобою шлунка та дванадцятипалої кишки, спостерігається істотне зростання вмісту альдегід- і кетондинітрофенілгідрозонів нейтрального та основного характеру в сироватці крові, що є проявом інтенсифікації процесів окиснювальної модифікації білків у системному кровообігу, яка має відповідну клінічну картину.

2. Одним із механізмів ушкодження епітеліальних клітин слизової оболонки шлунка є підсилення процесів окиснювальної модифікації білків в їх цитоплазмі, що проявляється у хворих як з *Helicobacter pylori*-асоційованою хворобою шлунка та дванадцятипалої кишки, так і з *Helicobacter pylori*-негативними ерозивно-виразковими ураженнями шлунка та дванадцятипалої кишки (за рахунок гіпоксичних та гіперкапнічних станів при хронічному обструктивному захворюванні легень). Але найбільш активним процес є за умов наявності в слизовій оболонці *Helicobacter pylori*.

## Перспективи подальших досліджень

Перспективним є використання препаратів, які сприяють нормалізації активності процесів ОМБ у хворих з ЕВУШДПК поєднаними з ХОЗЛ. Тому в подальшому необхідно розробити удосконалену методику лікування зазначених хворих з урахуванням негативного впливу гіпоксії та гелікобактерної інфекції на системний кровообіг та на мікроциркуляторні розлади СО шлунка та ДПК.

**Література.** 1. Христин Т.Н. О патогенезе сочетанных заболеваний органов пищеварения и бронхолегочной системы / Т.Н. Христин // Укр. мед. альманах. – 2006. – Т.9, №2. – С.223-226. 2. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.* – WHO, updated 2003. 3. Maxwell S.R.J Free radical and antioxidants in cardiovascular disease / S.R.J. Maxwell, Q.Y.H. Lin // J. Clin. Pharmacol. – 1997. – Vol. 44, N4. – P.307-317. 4. Щербинина М.Б. Язвенная болезнь: современный взгляд на вопросы патогенеза / М.Б. Щербинина // Лікув. та діагност. – 2005. - №2/3. – С.26-34. 5. *Respiratory diseases and Helicobacter pylori infection: is there a link?* / [Roussos A., Philippou N., Mantzaris G.J., Gourgoulis K.I.] // Respiration. – 2006. – Vol.73, N5. – P.708-714. 6. Барышникова Н.В. Роль генетических особенностей *Helicobacter pylori* в патогенезе заболеваний органов пищеварения: от теории к практике / Н.В. Барышникова, А.Н. Суворова, Е.И. Ткаченко, Ю.П. Успенский // Эксперим. та клин. гастроэнтерол. – 2009. - №1. – С.12-19. 7. Шендерюк О.П., Давиденко І.С. Спосіб вимірювання окиснювальної модифікації білків в структурах плаценти // Деклараційний патент України на винахід №13712U. - 17.04.2006. - Бюл. №4. - 2с. (заявл. 14.10.2005, №0200509673, БДМУ).

## ИНТЕНСИВНОСТЬ ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ МОДИФИКАЦИИ БЕЛКОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И БИОПТАТАХ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА ПРИ ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЯХ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ

*В. Н. Багрий, И. С. Давиденко, А. И. Федив*

**Резюме.** В работе приведены данные исследования процессов окислительной модификации белков в сыворотке крови и биоптатах слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки при эрозивно-язвенных поражениях желудка и двенадцатиперстной кишки у больных хроническим обструктивным заболеванием легких. Показано, что наиболее выраженные изменения выявляются у больных на хроническое обструктивное заболевание легких с сопутствующей *Helicobacter pylori*-ассоциированной язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки.

**Ключевые слова:** окислительная модификация белков, хроническое обструктивное заболевание легких, язвенная болезнь.

## INTENSITY OF PROTEINS' OXIDIZING MODIFICATION PROCESSES IN BLOOD AND STOMACH MUCUS TISSUE SAMPLINGS IN PATIENTS WITH EROSIIVE-ULCERATIVE DEFECTS OF THE STOMACH AGAINST A BACKGROUND OF CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNGS DISEASE

*V. M. Bagriy, I. S. Davydenko, O. I. Fediv*

**Abstract.** The results of protein's oxidizing modification processes in the blood and stomach and duodenum mucus biopsy samplings in patients with erosive-ulcerative defects of stomach and duodenum against a background of chronic obstructive lungs disease are adduced. It has been shown that the most expressed changes are observed in patients with chronic obstructive lungs disease, which is connected with the *Helicobacter pylori*-associated peptic ulcer of the stomach and duodenum.

**Key words:** oxidizing modification of proteins, chronic obstructive lungs disease, peptic ulcer.

**Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)**

*Clin. and experim. pathol.* - 2009. - Vol.8, №3. - P.10-13.

Надійшла до редакції 20.09.2009

Рецензент – проф. Т. М. Христин

© В. М. Багрий, І. С. Давиденко, О. І. Федів, 2009

УДК 616.311.2-002-053.2-085

О. І. Годованець  
О. С. Кашлакова  
Ю. Д. Годованець

Буковинський державний медичний  
університет, м. Чернівці

## ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ “ПРОТЕФЛАЗІД” ТА “ІМУНОФЛАЗІД” У КОМПЛЕКСІ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО КАТАРАЛЬНОГО ГІНГІВІТУ В ДІТЕЙ

**Ключові слова:** діти, гінгівіт, прооксидантно-антиоксидантна система, “Протефлазід”, “Імунофлазід”.

**Резюме.** На основі вивчення клінічної картини та стану показників прооксидантно-антиоксидантної системи ротової рідини дітей в динаміці спостереження обґрунтовано доцільність використання антиоксидантних препаратів у комплексі загальноприйнятого лікування хронічного катарального гінгівіту в дітей при надмірному надходженні нітратів. Встановлено позитивний вплив препаратів “Протефлазід” та “Імунофлазід” на динаміку захворювання, що підтверджується прискоренням зворотнього розвитку його клінічних проявів та підвищенням активності системи антиоксидантного захисту ротової порожнини.

### Вступ

Проведені нами епідеміологічні дослідження показали високу розповсюдженість основних стоматологічних захворювань серед дітей, які мешкають на територіях із підвищеним рівнем нітратів у питній воді. Особливу увагу звертають на себе захворювання тканин пародонта, які діагностувалися у 80% обстежених дітей віком 12 років. У структурі захворювань тканин пародонта переважає хронічний катаральний гінгівіт (ХКГ), на долю якого припадає 90-95% випадків.

За даними літератури [3,7,8,9], а також результатами власних експериментальних та параклінічних досліджень відомо, що провідну роль у розвитку патології в дітей за умов надмірного надходження нітратів, поряд із гіпоксією, відіграє активнація процесів окиснення з розвитком оксидативного стресу. Аналіз антиоксидантної системи захисту (АОСЗ) ротової рідини дітей показав розвиток складних дезадаптуючих механізмів у середині системи з недостатністю як антипероксидної, так і антирадикальної складових, що посилюється зі зростанням ступеня тяжкості захворювання. Важливу роль метаболічних порушень у розвитку захворювань тканин пародонта при нітратному навантаженні підтверджено результатами багатофакторного кореляційного аналізу. Усе це надало змогу обґрунтувати необхідність удосконалення загальноприйнятого методу лікування ХКГ у дітей із вище зазначеного регіону шляхом проведення корекції антиоксидантного статусу як на загальному, так і на місцевому рівнях.

Серед широкого арсеналу антиоксидантних препаратів у педіатричній практиці перевага надається засобам природного походження, які мають

високу біологічну активність та низьку токсичність. Даним вимогам, на нашу думку, відповідають вітчизняні препарати “Протефлазід” та “Імунофлазід”, основною діючою речовиною яких є флавоноїдні глікозиди, одержані з диких злакових рослин *Deschampsia caespitosa* L. та *Calamagrostis epigeios* L. “Протефлазід” – це рідкий спиртовий екстракт, призначений для зовнішнього та внутрішнього застосування. “Імунофлазід” є дитячим аналогом “Протефлазиду” у формі сиропу. Специфічність антиоксидантної дії препаратів зумовлена широким спектром дії флавоноїдів, які відрізняються ступенем глюкозування та наявністю різних радикалів в ароматичній частині молекули. Не менш важливою є Р-вітамінна активність, що забезпечує регенерацію одного з ключових метаболітів тканинного обміну та складової АОСЗ – аскорбінової кислоти. Внаслідок цього здійснюється вплив на дозрівання колагенових волокон, ангіопротекторні, протигіпоксичні ефекти препаратів, що особливо актуально в умовах розвитку тканинної та гемічної гіпоксії при хронічному нітратному навантаженні. Крім того, ці засоби мають імуномодуючу та детоксикаційну дії [1].

### Мета дослідження

Проаналізувати ефективність застосування препаратів “Протефлазід” та “Імунофлазід” у комплексі лікування ХКГ у дітей.

### Матеріал і методи

Для оцінки ефективності запропонованого нами методу було проведено лікування та динамічне спостереження протягом 2 років за 52 дітьми віком 12 років із клінічними ознаками ХКГ, які

мешкають на нітратно забруднених територіях. Із них 26 осіб (група I) з легким ступенем тяжкості ХКГ та 26 (II група) – із середнім ступенем тяжкості захворювання. Для вивчення ефективності запропонованого методу лікування з використанням антиоксидантних препаратів були сформовані групи спостереження (IA та IIA) та порівняння (IB та IIB) при різних ступенях тяжкості захворювання (по 13 чоловік у кожній групі).

Діти груп порівняння одержували загальноприйняте лікування, що включало санацію, професійну гігієну ротової порожнини з навчанням гігієнічних навичок, антисептичну та протизапальну терапію. У групах спостереження, окрім вище вказаних заходів, проводили корекцію антиоксидантного статусу: препарат “Протефлазид” застосовували місцево у вигляді полоскань ротової порожнини три рази на день до клінічного ефекту видуження (20 крапель препарату на 100 мл кип’яченої води); “Імунофлазид” – усередину, згідно існуючих рекомендацій, відповідно до віку дітей (з 1-го по 3-й день по 5 мл 2 рази на день, з 4-го дня – по 6 мл 2 рази на день протягом 14 днів).

Оцінка стану тканин пародонта вивчалася за даними клінічних індексів і проб: індексу гігієни порожнини рота ОІН-S (J.C. Green, J.R. Vermillion, 1964), гінгівального індексу РМА (С. Parma, 1960), індексу кровоточивості (H.R. Muhlemann, S.Son, 1971), проби Шиллера-Писарєва.

Для оцінки стану прооксидантно-антиоксидантної системи тканин пародонта в дітей проводили дослідження ротового секрету. Забір матеріалу для параклінічного дослідження проводився двократно до та після лікування. Стан прооксидантної системи визначався за рівнем малонового альдегіду (МА) за методом Стальної Н.Д., 1977 [5] та рівнем дієнових кон’югатів (ДК), які визначали за методом Гаврилова В.Б., 1983 [5]. Для вивчення стану системи антиоксидантного захисту визначали активність каталази за методом Королюк М.А., 1988 [5]; активність супероксиддисмутази (СОД) за методом Чеварі С., 1985 [5]; вміст HS-груп за допомогою реактиву Елмана, 2002 [4]; рівень відновленого глутатіону (Г-SH) за методом Травіної О.В., 1955 [5]; активність глутатіон-S-трансферази (Г-ST) за методом Nabig W. H. et al., 1974 [5]; активність глутатіонредуктази (ГР) за методом Pinto R.E., Bartley V., 1969 [5]; активність глутатіонпероксидази (ГП) за методом Геруша І.В., Мецишена І.Ф., 1998 [2]. Для підтвердження хронічної дії нітратів на дитячий організм проводилось визначення рівня одного із основних стабільних метаболітів нітратів в організмі – нітрит-іону в ротовій рідині спектрофотометричним методом [6]. Статистична обробка даних

проведена методом варіаційної статистики з використанням критерію Стюдента за допомогою комп’ютерної програми “STATGRAPHICS” (2001).

### Обговорення результатів дослідження

Динаміка змін показників гігієнічних та пародонтальних індексів у процесі комплексної терапії та катамнестичного спостереження дітей представлена в табл. 1.

Аналіз цифрових даних таблиці дає підстави говорити про певний позитивний результат як у групі спостереження, так і в групі порівняння. Однак, наявність вірогідної відмінності між більшістю показників на всіх етапах спостереження свідчить про суттєву різницю між методами лікування.

Застосування препаратів “Протефлазид” та “Імунофлазид” у комплексі лікування ХКГ привело до швидкого зворотнього розвитку клінічної симптоматики. Так, у дітей IA підгрупи вже на 3-4 добу лікування спостерігалася тенденція до зникнення ознак запалення. Поряд із цим, у IB підгрупі явища гіперемії, набряку та кровоточивості піддавалися регресії, починаючи з 4-5 доби. Середня тривалість місцевого лікування в підгрупі спостереження становила  $4,46 \pm 0,27$  дні проти  $8,00 \pm 0,36$  днів у групі порівняння ( $p < 0,05$ ).

Оцінка клінічної ефективності застосування препаратів “Протефлазид” та “Імунофлазид” при середньому ступені захворювання показала початок редукції симптомів запалення в IIA підгрупі на 3-4 добу, тоді як у підгрупі IIB зворотній розвиток патологічного процесу починався з 4-5 доби. Середня тривалість місцевого лікування у дітей групи спостереження становила  $6,62 \pm 0,18$  днів проти  $9,62 \pm 0,40$  днів у підгрупі порівняння.

Підтвердженням встановлених клінічних змін стали результати параклінічного дослідження ротової рідини дітей до і після проведеної корекції (табл. 2). Виявлено вірогідні відмінності між усіма показниками підгруп спостереження до та після лікування. Стан вільнорадикального окиснення та АОСЗ у дітей IA та IIA підгруп наприкінці лікування був ідентичний контрольному, у той час, як у дітей IB і IIB підгруп характеризувався значно гіршими даними, які вірогідно відрізнялися від контрольних. Показники в підгрупі порівняння після проведеної терапевтичної корекції також мали позитивну динаміку змін біохімічного складу ротової рідини, однак значно відрізнялися від даних підгрупи спостереження ( $p < 0,05$ ). Одержані дані вказують на неповне відновлення нормального функціонування прооксидантно-антиоксидантної системи ротової порожнини при загальноприйнятому методі лікування та свідчить на користь розробленого методу комплексної терапії.



Таблиця 1

Індексна оцінка стану тканин пародонта дітей із ХКГ легкого ступеня тяжкості, М±m

Показники	Групи дітей	До лікування (n=13)	Після лікування (n=13)	Через 1 місяць (n=13)	Через 6 місяців (n=13)	Через 12 місяців (n=13)	Через 24 місяці (n=13)
Гігієнічний індекс, ОНІ-S	Спостереження	1,47±0,09a	0,37±0,05 •	0,44±0,04	0,72±0,07 #	0,56±0,07	0,48±0,03
	Порівняння	1,33±0,10	0,37±0,06 •	0,54±0,06	0,79±0,09 #	0,67±0,06	0,65±0,07
	Спостереження	19,66±1,46	0 •	1,41±0,57 ▲	7,39±0,82 #	3,95±1,05 §	4,39±,87
Індекс РМА, %	Порівняння	19,44±1,05	3,96±1,05 ••	7,02±0,85 *▲	12,07±1,34 *#	8,65±0,78 *§	10,45±1,23 *
	Спостереження	0,93±0,07	0 •	0,10±0,03 ▲	0,33±0,03 #	0,16±0,04 §	0,19±0,03
	Порівняння	0,99±0,07	0,16±0,04 *•	0,38±0,05 *▲	0,60±0,07 *#	0,54±0,06 *	0,59±0,06 *
Індекс кровоточивості, бали	Спостереження	0,96±0,07	0 •	0,07±0,03 ▲	0,33±0,03 #	0,15±0,05 §	0,27±0,05
	Порівняння	0,93±0,08	0,16±0,04 *•	0,39±0,05 *▲	0,54±0,07 *#	0,48±0,07 *	0,51±0,06 *

Індексна оцінка стану тканин пародонта дітей із ХКГ середнього ступеня тяжкості, М±m

Показники	Групи дітей	До лікування (n=13)	Після лікування (n=13)	Через 1 місяць (n=13)	Через 6 місяців (n=13)	Через 12 місяців (n=13)	Через 24 місяці (n=13)
Гігієнічний індекс, ОНІ-S	Спостереження	1,87±0,14	0,42±0,05 •	0,59±0,07	0,98±0,09 #	0,85±0,06	0,74±0,07
	Порівняння	1,75±0,12	0,43±0,05 •	0,61±0,06 ▲	0,93±0,07 #	0,84±0,05	0,73±0,06
	Спостереження	41,13±1,79	1,08±0,39 •	4,62±0,61 ▲	8,86±0,99 #	5,21±0,75 §	5,34±0,75
Індекс РМА, %	Порівняння	44,97±1,59	5,22±0,75 *•	9,46±0,66 *▲	27,77±1,91 *#	24,99±1,66 *	35,79±3,41 *
	Спостереження	1,51±0,07	0,12±0,04 •	0,35±0,04 ▲	0,50±0,07	0,39±0,04	0,41±0,03
	Порівняння	1,67±0,07	0,38±0,05 *•	0,60±0,05 *▲	1,21±0,06 *#	1,15±0,06 *	1,25±0,07 *
Індекс кровоточивості, бали	Спостереження	1,34±0,10	0 •	0,20±0,06 ▲	0,39±0,05 #	0,29±0,05	0,32±0,03
	Порівняння	1,44±0,08	0,29±0,05 *•	0,60±0,07 *▲	1,13±0,07 *#	1,04±0,06 *	1,19±0,17 *

**Примітка.** 1. \* - вірогідна відмінність показників між групами спостереження та порівняння; 2. • - вірогідна відмінність показників у групах до та після лікування; 3. ▲ - вірогідна відмінність показників у групах після лікування та через 1 місяць; 4. # - вірогідна відмінність показників у групах через 1 та 6 місяців після лікування; 5. § - вірогідна відмінність показників у групах через 6 та 12 місяців після лікування (p<0,05)

Таблиця 2

Стан прооксидантно-антиоксидантної системи ротової рідини дітей до та після лікування, М±m

Показники	Група контролю (n=30)	IA група (n=13)		IB група (n=13)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Нітриг-юн, мкмоль/л	31,70±2,60	98,66±7,37 *	34,66±1,21 ^	91,79±6,44 *	43,28±1,05 *•#
Загальний білок, г/л	4,23±0,23	11,51±0,43 *	4,88±0,17 ^	11,12±0,25 *	6,45±0,30 *•#
МА, мкмоль/мг білка	141,73±9,40	200,39±16,72 *	143,00±5,23 ^	241,85±19,11 *	193,00±8,65 *•#
ДК, нмоль/мг білка	0,73±0,02	1,03±0,01 *	0,74±0,01 ^	1,03±0,02 *	0,85±0,02 *•#
HS-групи, пмоль/мл	155,63±7,71	62,23±2,99 *	159,15±5,82 ^	64,00±5,67 *	98,31±4,22 *•#
Г-SH, пмоль/мл	135,93±8,83	31,69±2,61 *	135,69±11,76 ^	27,38±2,30 *	85,15±8,45 *•#
Г-ST, нмоль/хвмг білка	84,68±5,54	18,50±1,79 *	87,07±8,65 ^	18,74±1,77 *	48,41±4,01 *•#
ГР, нмоль/хвмг білка	21,01±1,01	11,52±0,87 *	21,26±0,92 ^	11,93±0,71 *	15,15±0,90 *•#
ГТ, нмоль/хвмг білка	803,88±75,58	1422,45±141,53 *	707,31±66,26 ^	1499,62±142,71 *	869,15±57,23 #
СОД, ОД/хвмг білка	0,90±0,05	0,50±0,04 *	0,88±0,03 ^	0,54±0,05 *	0,66±0,02 *•#
Катапаза, мкмоль/хвмг біл.	8,71±0,41	2,01±0,12 *	8,09±0,17 ^	2,39±0,23 *	5,62±0,23 *•#
<b>Показники</b>				<b>IIA група (n=13)</b>	<b>IIB група (n=13)</b>
Нітриг-юн, мкмоль/л	31,70±2,60	106,60±3,56 *	35,68±1,18 ^	100,27±4,83 *	46,40±0,77 *•#
Загальний білок, г/л	4,23±0,23	12,26±1,00 *	5,25±0,28 *^	13,84±0,79 *	7,06±0,29 *•#
МА, мкмоль/мг білка	141,73±9,40	278,54±24,77 *	152,85±6,02 ^	261,46±21,61 *	205,62±5,64 *•
ДК, нмоль/мг білка	0,73±0,02	1,10±0,02 *	0,74±0,01 ^	1,11±0,02 *	0,93±0,02 *•#
HS-групи, пмоль/мл	155,63±7,71	36,77±3,46 *	150,15±7,02 ^	35,31±3,40 *	93,54±3,52 *•#
Г-SH, пмоль/мл	135,93±8,83	19,69±1,30 *	126,62±12,41 ^	16,08±1,20 *	78,54±7,38 *•#
Г-ST, нмоль/хвмг білка	84,68±5,54	12,13±1,13 *	83,55±8,17 ^	12,97±1,05 *	45,69±3,46 *•#
ГР, нмоль/хвмг білка	21,01±1,01	10,52±1,01 *	21,61±1,63 ^	10,82±1,00 *	13,82±0,65 *•#
ГТ, нмоль/хвмг білка	803,88±75,58	1374,06±104,28 *	681,50±67,97 ^	1273,43±105,57 *	954,10±68,49 #
СОД, ОД/хвмг білка	0,90±0,05	0,50±0,05 *	0,92±0,04 ^	0,44±0,03 *	0,65±0,02 *•#
Катапаза, мкмоль/хвмг біл.	8,71±0,41	2,93±0,28 *	7,87±0,13 ^	2,68±0,19 *	5,82±0,30 *•#

**Примітка.** 1. \* - вірогідна відмінність показників груп дослідження з групою КІ; 2. • - вірогідна відмінність показників IVA та IVB груп після лікування; 3. •• - вірогідна відмінність показників IVA та IVB груп до та після лікування; 4. ^ - вірогідна відмінність показників до та після лікування в IIA групі; 5. # - вірогідна відмінність показників до та після лікування в IIB групі (p<0,05)

Проведені клінічні огляди дітей груп дослідження через 1 місяць показали наступні результати. При легкому ступені тяжкості ХКГ у дітей, які отримували антиоксидантну терапію, рецидиви захворювання у формі початкових запальних явищ без ознак кровоточивості спостерігалися у 38,46%, а при середньому ступені тяжкості – у 53,85%. Поряд із цим, у групах порівняння рецидиви ХКГ відмічались у 100% обстежених.

Огляд дітей через 6, 12 та 24 місяці показав рецидивування ХКГ у всіх дітей груп дослідження. Однак, ступінь ураження тканин пародонта в дітей груп спостереження та порівняння був різним (табл. 1). Зокрема, при легкому ступені тяжкості ХКГ у дітей, які отримували препарати “Протефлазид” та “Імунофлазид”, стан пародонту, за даними індексів та проб, був приблизно в 2 рази краще, ніж у дітей груп порівняння, а при середньому ступені тяжкості – у 3 рази. Крім того, встановлена відсутність різниці між рівнем кровоточивості у групах порівняння з відповідними даними до лікування.

Динаміка зміни гігієнічного індексу в усіх групах була однотипна: значне покращення стану гігієни ротової порожнини одразу після завершення лікування та послідовне погіршення показників із часом. Це безумовно, свідчить про недостатній рівень санітарно-просвітницької роботи в області.

## Висновки

Таким чином, як при середньому, так і при легкому ступенях тяжкості хронічного катарального гінгівіту виявляється мала ефективність загальноприйнятого методу лікування внаслідок відсутності патогенетичного впливу на основні ланки розвитку захворювання за умов нітратного навантаження. Введення в комплекс лікування заходів корекції антиоксидантного статусу значно покращує результати лікування і ще раз підтверджує важливу роль оксидативного стресу в розвитку запального процесу в яснах за даних умов. Незважаючи на покращення стану гігієни ротової порожнини в підгрупах дослідження, яке зберігається в динаміці спостереження, патологічний процес в яснах у дітей підгруп порівняння відновлювався, що підтверджує другорядну роль місцевих чинників гінгівіту в дітей, які мешкають на нітратно забруднених територіях. Наявність рецидивів захворювання, на нашу думку, у першу чергу пов'язана з продовженням надходження ксенобіотика, зумовлюючи хронічний негативний вплив на організм дитини.

## Перспективи подальших досліджень

Враховуючи специфіку розвитку захворювання, вважаємо за потрібне подальше вивчення даної проблеми та розробку диференційованих методів профілактики та лікування.

**Література.** 1. Атаманюк В.П. Протефлазид: Інформаційні матеріали по свойствам и методикам применения / В.П. Атаманюк, А.М. Новик. - Киев, 2002. - 68с. 2. Геруш І.В. Стан глутатионової системи крові за умов експериментального вираженого ураження гастродуоденальної зони та дії настойки ехінацеї пурпурової / І.В. Геруш, І.Ф. Мецишен // Вісн. проблем біол. і мед. – 1998. - №7. - С.10-15. 3. Горішна О.В. Клініко-патогенетичні механізми формування порушень стану здоров'я дітей в умовах нітратного забруднення навколишнього середовища та шляхи їх профілактики і реабілітації: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук: спец. 14.01.10 “Педіатрія” / О.В. Горішна.-Київ, 2002.-32с. 4. Мецишен І.Ф. Метод кількісного визначення HS-груп у крові / І.Ф. Мецишен, Н.П. Григор'єва // Бук. мед. вісник. – 2002. – Т.6, №6. – С.109-192. 5. Сучасні методи експериментальних та клінічних досліджень Центральної науково-дослідної лабораторії БДМА / [Магальяс В.М., Міхєєв А.О., Роговий Ю.Є. та ін.]. – Чернівці: БДМА, 2001. – 42с. 6. Green L.C. Analysis of nitrate and N-15nitrate in biological fluids / L.C. Green, D.A. Wanger, T.J. Gvolowski // Ann. Biochem. – 1982.–Vol.126, №1. – P.131-138. 7. Guzik T.J. Nitric oxide and superoxide in inflammation and immune regulation / T.J. Guzik, R. Korbut, T. Adamek-Guzik // JPP.-2003.-Vol.54, №4.-P.469-487. 8. Kelm M. Nitric oxide metabolism and breakdown / M. Kelm // Biochim. Biophys. Acta.-2007.-Vol.1411.-P.273-279. 9. Wink D.A. Chemical biology of nitric oxide: insight into regulatory, cytotoxic and cytoprotective mechanisms of nitric oxide / D.A. Wink, J.B. Koppenol // Free Radical Biol. Med.-2008.-Vol.25.-P.434-456.

## ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕПАРАТОВ “ПРОТЕФЛАЗИД” И “ИМУНОФЛАЗИД” В КОМПЛЕКСЕ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО КАТАРАЛЬНОГО ГИНГИВИТА У ДЕТЕЙ

О. И. Годованец, О. С. Кашлакова, Ю. Д. Годованец

**Резюме.** На основании изучения клинической картины и состояния показателей прооксидантно-антиоксидантной системы ротовой жидкости детей в динамике наблюдения обоснована целесообразность использования антиоксидантных препаратов в комплексе общепринятого лечения хронического катарального гингивита у детей при избыточном поступлении нитратов. Установлено положительное влияние препаратов “Протефлазид” и “Имунофлазид” на динамику заболевания, что подтверждается ускорением обратного развития его клинических признаков и увеличением активности системы антиоксидантной защиты полости рта.

**Ключевые слова:** дети, гингивит, прооксидантно-антиоксидантная система, “Протефлазид”, “Имунофлазид”.

## THE LATE FATE OF USING “PROTEFLAZID” AND “IMMUNOFLAZID” MEDICATIONS IN THE HOLIATRY OF CHRONIC CATARRHAL GINGIVITIS IN CHILDREN

О. I. Hodovanets', O. S. Koshlakova, Y. D. Hodovanets'

**Abstract.** The expediency of using antioxidant preparations in a complex of conventional treatment of chronic catarrhal gingivitis in children upon excessive nitrate entry has been substantiated on the basis of studying the clinical picture and the state of the indices of the prooxidant-antioxidant system in children's oral fluid in the dynamics of case monitoring. A positive effect of “Proteflazidum” and “Immunoflazidum” preparations on the course of the disease has been established and that is corroborated by an accelerated involution of its clinical manifestations and an enhanced activity of the system of the antioxidant protection of the oral cavity.

**Key words:** children, gingivitis, prooxidant-antioxidant system, “Proteflazid”, “Immunoflazid”.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol.- 2009.- Vol.8, №3.-P.14-18.

Надійшла до редакції 20.09.2009

Рецензент – проф. О. Б. Бєліков

© О. I. Годованец, О. С. Кашлакова, Ю. Д. Годованец, 2009

УДК 616.61-008.64-085.22

**О. М. Горошко**  
**І. І. Заморський**  
**О. В. Геруш**

Буковинський державний медичний  
 університет, м. Чернівці

## НЕФРОПРОТЕКТОРНІ ВЛАСТИВОСТІ ПРЕПАРАТІВ КВЕРЦЕТИНУ (КОРВІТИН ТА ЛІПОФЛАВОН) НА МОДЕЛІ ГЕНТАМІЦИНОВОЇ НЕФРОПАТІЇ

**Ключові слова:** гостра ниркова  
 недостатність, кверцетин,  
 корвітин, ліпофлавіон, гентаміцин.

**Резюме.** В експерименті на білих щурах вивчено вплив препаратів кверцетину - водорозчинного корвітину та ліпосомального ліпофлавіону - на перебіг гострої ниркової недостатності, викликану внутрішньом'язовим введенням гентаміцину сульфату у дозі 80 мг/кг. Препарати вводили одноразово внутрішньоочеревинно у дозі 8 мг/кг через 40 хв після моделювання патології нирок. Функцію нирок досліджували на 7 день експерименту. Доведено, що препарати кверцетину проявляють захисну дію на організм щурів при гентаміциновій нефропатії. Ліпосомальний препарат ліпофлавіон краще нормалізує функцію нирок при експериментальній гентаміциновій гострій нирковій недостатності.

### Вступ

Серед інших форм патології нирок гостра ниркова недостатність (ГНН) — частий і небезпечний невідкладний стан, що досить швидко призводить до летального наслідку [10]. Це обумовлено тим, що ГНН ускладнює перебіг багатьох захворювань. Спектр хвороб, що можуть ускладнюватися виникненням ГНН, дуже різноманітний [2]. Досить часто виникають медикаментозні форми ГНН внаслідок нефротоксичної дії низки ліків (з них близько 60% спричинено вживанням антибіотиків).

Відомо, що антибіотик гентаміцин з групи аміноглікозидів викликає розвиток медикаментозної нефропатії внаслідок токсичності та переважного виведення з організму нирками шляхом фільтрації та секреції [14]. Згідно наших попередніх досліджень [6, 7] доведено нефропротекторні властивості препаратів кверцетину.

### Мета дослідження

Підтвердити нефропротекторні властивості на моделі ГНН, викликаній гентаміцином.

### Матеріал і методи

Експериментальні дослідження проводили на 28 нелінійних білих щурах масою 120–180 г. Для дослідження препаратів використовували гентаміцинову нефропатію, яку викликали внутрішньом'язовим введенням щурам гентаміцину сульфату (корпорація “Артеріум” АТ “Галичфарм”, Україна) у дозі 80 мг/кг один раз на добу протягом 6 днів.

Досліджені у роботі препарати є вітчизняними препаратами антиоксиданту рослинного походження кверцетину, в яких ця речовина знаходиться у водорозчинній (препарат корвітин) та ліпосомальній (препарат ліпофлавіон) формах. Препарати (корвітин та ліпофлавіон) вводили внутрішньоочеревинно у дозі 8 мг/кг через 40 хв після моделювання ГНН. Дозу цього лікарського засобу обрали виходячи із даних літератури [8, 9]. Препарати кверцетину вивчали на фоні тривалого (7 діб) введення. Вплив препаратів кверцетину на функцію нирок у тварин досліджували на фоні водного навантаження організму. Водне навантаження створювали шляхом внутрішньошлункового введення питної води кімнатної температури в об'ємі 5% від маси тіла, після чого збирали сечу протягом 2 годин. Потім тварин забували шляхом декапітації під легким ефірним наркозом дотримуючись положень “Європейської конвенції” по захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях” (Страсбург, 1986). Забій тварин проводили на 7 день з моменту моделювання ГНН. Матеріалами дослідження були сеча, плазма крові, сироватка крові, гомогенат нирки в яких визначали параметри функціональної активності нирок (діурез, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), екскреція білка, іонів калію, креатиніну), а також оцінювали стан прооксидантно-антиоксидантної системи. Останнє визначали за вмістом малонового альдегіду, продуктів окисної модифікації білків [15], активністю каталази [12] і глу-

татіонпероксидази (ГП) [4], вмістом церулоплазміну в плазмі крові [11] та сполук з SH-групами у тканині нирок. Отримані результати оброблялись методами варіаційної статистики, оцінюючи достовірність різниць за t-критерієм Ст'юдента.

### Обговорення результатів дослідження

Згідно даних літератури та наших досліджень внутрішньом'язове введення гентаміцину в терапевтичній дозі викликає протеїнурію, яка свідчить про ураження нирок, й одночасно знижує ШКФ, а також порушує осморегулярну функцію нирок [5]. На тлі використання препаратів кверцетину при водному навантаженні збільшується ШКФ у 1,9 раза (при використанні корвітину) та у 2,3 раза (при використанні ліпофлаону), зростає діурез у 1,7 раза при використанні обох препаратів (табл. 1). Препарати при цьому зменшують концентрацію креатиніну як в крові майже у 2 рази, так і в сечі майже у 1,5 рази. Одночасно концентрація білка в сечі зменшується у 2,2 раза при використанні обох препаратів. Фільтраційний заряд іонів натрію зростає за рахунок збільшення екскреції цього іону. Також препарати покращують проксимальний (у 1,7 раза за введення корвітину та 1,8 раза - за ліпофлаону) та дистальний (1,9 раза - за корвітину та 2,4 раза за

ліпофлаону) транспорт іонів натрію в порівнянні з нелікованими тваринами (табл.2). Таким чином, отримані дані вказують на нефропотекторну дію препаратів кверцетину при гентаміциновій моделі ГНН. Також можна відзначити, що у лікувальному режимі ліпофлаон (ліпосомальна форма) відновлює функції нирок за даними більшості показників екскреторної функції нирок краще в порівнянні з тваринами, які лікувались корвітином. При цьому відмічається менший корегувальний вплив препаратів кверцетину на іонорегулювальну функцію нирок, а саме на показники екскреції та реабсорбції іонів натрію. При цьому стандартизовані показники екскреції іонів натрію (на 100 мкл клубочкової фільтрації) після введення препаратів кверцетину наближались до показників контрольних тварин.

У тварин за цієї моделі ГНН зростала активність ГП у 1,6 рази в порівнянні з контрольною групою тварин. При корекції препаратами активність ГП зменшувалась у 1,3 раза (введення корвітин) та 1,2 раза (введення ліпофлаон) порівняно з нелікованою групою тварин.

Препарати кверцетину одночасно зменшували вміст ТБК-залежних продуктів перекисного окиснення (МА) як в еритроцитах, так і в тканині нирок, однак не впливали на вміст окисно-модифікованих білків (табл. 3). Також препарати на-

Таблиця 1

**Вплив препаратів кверцетину на показники екскреторної функції нирок у щурів з гентаміциновою нефропатією за умов водного навантаження на 7-й день експерименту (M±m, n=7)**

Показник	Контроль	Модельна патологія	Гентаміцин+ корвітин	Гентаміцин+ ліпофлаон
Діурез, мл/2год	4,23±0,267	2,74±0,362 p <sub>1</sub> <0,01	4,72±0,266 p <sub>2</sub> <0,005	4,78±0,239 p <sub>2</sub> <0,005
ШКФ, мкл/хв	608,6±67,40	271,3±52,95 p <sub>1</sub> <0,005	506,7±56,37 p <sub>2</sub> <0,01	633,9±63,38 p <sub>2</sub> <0,005
U <sub>кр</sub> , ммоль/л	1,43±0,082	1,77±0,081 p <sub>1</sub> <0,01	1,28±0,050 p <sub>2</sub> <0,005	1,4±0,038 p <sub>2</sub> <0,005
P <sub>кр</sub> , мкмоль/л	85,3±7,52	176,9±32,39 p <sub>1</sub> <0,05	104,3±10,48 p <sub>2</sub> <0,05	91,6±7,52 p <sub>2</sub> <0,05
R <sub>н20</sub> , %	93,8±0,80	90,1±1,65 p <sub>1</sub> <0,05	91,9±0,69	93,5±0,49 p <sub>2</sub> <0,05
U <sub>к+</sub> , ммоль/л	6,79±0,576	15,57±0,767 p <sub>1</sub> <0,005	12,43±0,775 p <sub>2</sub> <0,01	8,50±0,577 p <sub>2</sub> <0,005
E <sub>к+</sub> , мкмоль/2 год	29,2±3,79	41,6±4,88 p <sub>1</sub> <0,05	58,7±4,73 p <sub>2</sub> <0,05	40,7±3,55
U білка, мг%	0,04±0,007	0,42±0,056 p <sub>1</sub> <0,005	0,20±0,011 p <sub>2</sub> <0,01	0,19±0,021 p <sub>2</sub> <0,01
E білка, мг/2 год	0,15±0,017	1,08±0,150 p <sub>1</sub> <0,005	0,93±0,050	0,91±0,109
E <sub>кр</sub> , мкмоль/2 год	5,94±0,322	4,80±0,626	6,04±0,471	6,68±0,410 p <sub>2</sub> <0,05

**Примітка.** ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації; U<sub>кр</sub> – концентрація креатиніну в сечі; P<sub>кр</sub> – концентрація креатиніну в плазмі крові; R<sub>н20</sub> – реабсорбція води; U<sub>к+</sub> – концентрація іонів калію в сечі; E<sub>к+</sub> – екскреція іонів калію; U білка – концентрація білка в сечі; E білка – екскреція білка; E<sub>кр</sub> – екскреція креатиніну; p<sub>1</sub> – показник вірогідності різниці з даними контролю, p<sub>2</sub> – показник вірогідності різниці з даними за гострої ниркової недостатності без введення препаратів

Таблиця 2

Вплив препаратів кверцетину на показники іонорегулювальної функції нирок у щурів з гентаміциновою нефропатією за умов водного навантаження на 7-й день експерименту ( $M \pm m$ ,  $n=7$ )

Показник	Контроль	Моделна патологія	Гентаміцин+ Корвітин	Гентаміцин+ ліпофлавіон
$U_{Na^+}$ , ммоль/л	0,41±0,021	0,71±0,077 $p_1 < 0,005$	0,52±0,015 $p_2 < 0,05$	0,61±0,075
$E_{Na^+}$ , мкмоль/ 2 год	1,76±0,164	1,87±0,270	2,46±0,152 $p_2 < 0,05$	2,93±0,389 $p_2 < 0,05$
$FF_{Na^+}$ , мкмоль/хв.	74,8±7,98	33,4±6,63 $p_1 < 0,01$	62,5±7,09 $p_2 < 0,05$	80,4±8,99 $p_2 < 0,005$
$R_{Na^+}$ , %	99,9±0,02	99,9±0,01	99,9±0,01	99,9±0,02
$Td_{Na^+}$ , мкмоль/ 2 год	518,7±31,42	336,6±48,27 $p_1 < 0,01$	580,1±33,79 $p_2 < 0,01$	599,6±33,45 $p_2 < 0,01$
$Tr_{Na^+}$ , ммоль/ 2 год	8,46±0,964	3,67±0,763 $p_1 < 0,01$	6,92±0,831 $p_2 < 0,05$	9,04±1,052 $p_2 < 0,005$
$E_{Na^+}/$ 100 мкл GF, у. о.	0,31±0,049	0,88±0,198 $p_1 < 0,05$	0,51±0,047 $p_2 < 0,05$	0,49±0,076 $p_2 < 0,05$
$Tr_{Na^+}/100$ мкл GF, у. о.	11,6±0,16	11,0±0,26 $p_1 < 0,05$	11,3±0,103	11,8±0,290 $p_2 < 0,05$
$Td_{Na^+}/100$ мкл GF, у. о.	0,77±0,099	1,21±0,196 $p_1 < 0,05$	1,00±0,086	0,8±0,056 $p_2 < 0,05$

**Примітка.**  $U_{Na^+}$  – концентрація іонів натрію в сечі;  $E_{Na^+}$  – екскреція іонів натрію;  $FF_{Na^+}$  – фільтраційний заряд натрію;  $R_{Na^+}$  – відносна реабсорбція іонів натрію;  $Td_{Na^+}$  – дистальний транспорт іонів натрію;  $Tr_{Na^+}$  – реабсорбція іонів натрію в проксимальному відділі нефрону; GF – клубочковий фільтрат;  $p_1$  – показник вірогідності різниці з даними контролю,  $p_2$  – показник вірогідності різниці з даними за гострої ниркової недостатності без введення препаратів.

Таблиця 3

Вплив препаратів кверцетину на пероксидне окиснення ліпідів і білків та антиоксидантну систему в нирках та крові у щурів із гентаміциновою нефропатією на 7-й день експерименту ( $M \pm m$ ,  $n=7$ )

Показник	Контроль	Моделна патологія	Гентаміцин+ корвітин	Гентаміцин+ ліпофлавіон
Вміст МА у еритроцитах крові, мкмоль/л	8,02±0,285	18,21±0,641 $p_1 < 0,001$	11,54±0,139 $p_2 < 0,001$	11,05±0,064 $p_2 < 0,001$
Вміст МА у тканині нирок, мкмоль/г	0,24±0,010	0,44±0,024 $p_1 < 0,001$	0,32±0,021 $p_2 < 0,005$	0,30±0,020 $p_2 < 0,01$
Вміст ОМБ у тканині нирок, ммоль/г	0,06±0,003	0,08±0,008 $p_1 < 0,05$	0,06±0,005	0,06±0,005
Активність каталази у плазмі крові, кмоль/хв х мг білка	11,4±0,42	13,6±0,58 $p_1 < 0,05$	11,6±0,53 $p_2 < 0,05$	10,68±0,68 $p_2 < 0,01$
Активність каталази у тканині нирок, мкмоль/хв х мг білка	6,37±0,750	15,42±0,902 $p_1 < 0,001$	8,74±0,519 $p_2 < 0,001$	7,86±1,02 $p_2 < 0,001$
Активності глутатіонпероксидази у тканині нирок, мкмоль/мг білка	0,28±0,013	0,46±0,017 $p_1 < 0,001$	0,35±0,019 $p_2 < 0,01$	0,38±0,021 $p_2 < 0,05$
Вміст церулоплазміну в плазмі крові, мг/л	6,91±0,357	13,69±0,860 $p_1 < 0,001$	10,89±0,217 $p_2 < 0,01$	11,75±0,307 $p_2 < 0,05$
Вміст HS-груп у тканині нирок, мкмоль/г	5,74±0,278	3,94±0,177 $p_1 < 0,005$	4,48±0,447	5,41±0,308 $p_2 < 0,005$

**Примітка.** МА — малоновый альдегід; ОМБ — окисні модифікації білків;  $p_1$  — вірогідність різниць показників порівняно з контролем,  $p_2$  — показник вірогідності різниці з даними за гострої ниркової недостатності без введення препаратів.

ближали до контрольних показників активність каталази, вміст церулоплазміну та сполук з SH-групами у порівнянні з нелікованими тваринами. Отже, при гентаміциновій моделі ГНН обидва препарати кверцетину (корвітин і ліпофлавіон)

нормалізують стан прооксидантно-антиоксидантної рівноваги в організмі тварин, пригнічуючи інтенсивність перекисного окиснення ліпідів.

Відомо, що окрім нейтралізації вільних радикалів і стабілізації клітинних мембран, антиокси-

дантний ефект кверцетину обумовлений його властивістю активувати ферменти власного антиоксидантного захисту організму (каталаза та інші). Отримані дані дають підставу констатувати, що пригнічення перекисного окиснення ліпідів є наслідком комплексної антиокиснювальної активності корвітину та ліпофлавоноу – як прямої антиоксидантної дії, так й опосередкованої через збільшення активності антиоксидантної системи.

При порівнянні обох препаратів, враховуючи різні лікарські форми, можна відмітити, що ліпосомальна форма кверцетину (ліпофлавоноу) у лікувальному режимі справляє більш стабільну дію та відновлює деякі показники до рівня контролю. Ці дані можна пояснити перевагою ліпосомальних форм над водорозчинними, оскільки ліпосоми краще проникають через мембрани, переносячи при цьому діючу речовину, легко розчиняються в організмі, одночасно по шляху до клітин захищають діючу речовину від контакту з імунною системою та ферментами організму [1, 3]. Крім того, ліпосоми сприяють і пролонгації дії лікарських речовин [13].

## Висновки

1. Препарати кверцетину — корвітин і ліпофлавоноу — проявляють високу нефропротекторну ефективність за умов гентаміцинової нефропатії.
2. Ліпофлавоноу краще відновлює порушені функції нирок у довготривалій перспективі, що підтверджують дослідження при гентаміцинової нефропатії.

## Перспективи подальших досліджень

Препарати кверцетину (корвітин і ліпофлавоноу) можна пропонувати з метою подальших клінічних досліджень як нефропротектори за умов передозування гентаміцину.

**Література.** 1. *Белік Г.В.* Перспективи застосування ліпосомальних препаратів у кардіології / Г.В. Белік, Ю.В. Столетов // Медична хімія. – 2005. – Т. 7, №3. – С. 109–112. 2. *Возіанов О.Ф.* Гостра ниркова недостатність / О.Ф. Возіанов, А.І. Гоженко, О.С. Федорук. – Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2003. – 376 с. 3. *Вплив кверцетину на структуру і властивості фосфоліпідного бішару ліпосом* / Г.Г. Горюшко, Г.С. Григор'єва, Н.Ф. Коначович, та ін. // Досягнення біології та медицини. – 2005. – № 2 (6). – С. 62–65. 4. *Геруш І.В.* Стан глутатионової системи крові за умов експериментального виразкового ураження гастродуоденальної зони та дії настойки ехінацеї пурпурової / І.В. Геруш, І.Ф. Мещишен // Вісник проблем біохімії та медицини. – 1998. – № 7. – С. 10–15. 5. *Гоженко А. І.* Вплив бурштинової кислоти і предукталу на осморегульовану функції нирок у білих шурів при гентаміцинової нефропатії / А.І. Гоженко, М.П.Владимірова, І.А. Кульменко // Одеський мед. журнал – 2006. 96, №(4). – С.8–11. 6. *Горошко О.М.* Антиоксидантні властивості препарату “Ліпофлавоноу” при експериментальній гострій нирковій недостатності / О.М. Горошко, І.І. Заморський // Медична хімія. – 2008. – Т. 10, №3. – С. 83–87. 7. *Горошко О.М.* Вплив антиоксидантних властивостей корвітину на перебіг гострої експериментальної ниркової недостатності / О.М. Горошко, М.Н. Гарас // Бук. мед. вісник. – 2007. – Т. 11, №3. – С. 119–122. 8. *Зупанець І.А.* Дослідження гострої токсичності та середньо ефективних доз кве-

рцетину при парентеральному введенні в умовах розвитку ниркової недостатності у шурів / І.А. Зупанець, С.К. Шебеко. Д.С. Харченко // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2009. – №1(8). – С.2832. 9. *Зупанець І.А.* Дослідження ефективності корвітину при нирковій недостатності у шурів / І.А. Зупанець, С.К. Шебеко, Д.С. Харченко // Клінічна фармація в Україні: Матеріали VII Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, Харків, 15–16 листоп. 2007 р.: М-во охорони здоров'я України; Нац. фарм. ун-т. – Харків, 2007. – С. 148–149. 10. *Інтенсивна терапія та хірургічне лікування ускладнених хірургічних захворювань* / С.Є. Подпрятков, І.А. Сухін, С.О. Трепет та ін. // Біль, знеболювання і інтенс. терапія. – 2000. – № 1. – С. 81 – 82. 11. *Колб В.Г.* Справочник по клинической химии / В.Г. Колб, В.С. Камышников. – Минск: Белорусь, 1982.– 290 с. 12. *Королюк М.А.* Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19. 13. *Матвиенко П.В.* Липосомы – «Скафандры» для лекарств / П.В. Матвиенко // Провизор. – 2004. – № 15. – С. 44–47. 14. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – Харків: Торсинг, 1997.– Т.1. – 543с. 15. *Мещишен І.Ф.* Метод кількісного визначення вмісту окисно модифікованих білків у тканинах / І.Ф. Мещишен, І.М. Яремій // Посвідчення та раціоналізація БДМА, №98/02.

## НЕФРОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА ПРЕПАРАТОВ КВЕРЦЕТИНА (КОРВИТИН И ЛИПОФЛАВОН) НА МОДЕЛИ ГЕНТАМИЦИНОВОЙ НЕФРОПАТИИ

*А. М. Горошко, И. И. Заморський, О. В. Геруш*

**Резюме.** При проведенні експеримента на белых крысах изучено влияние препаратов кверцетина – водорастворимого корвитина и липосомального липофлавоноу – на течение острой почечной недостаточности, вызванной внутримышечным введением гентамицина сульфата в дозе 80 мг/кг. Препараты вводили однократно внутривентриально в дозе 8 мг/кг через 40 мин после моделирования патологии почек. Функцию почек изучали на 7 день эксперимента. Доказано, что препараты кверцетина проявляют защитное действие на организм крыс при гентамицинової нефропатії. Липофлавоноу лучше нормализует функцию почек при экспериментальной гентамицинової острой почечной недостаточности.

**Ключевые слова:** острая почечная недостаточность, кверцетин, корвитин, липофлавоноу, гентамицин.

## NEPHROPROTECTIVE PROPERTIES OF PREPARATIONS QUERCETIN (CORVITIN AND LIPOFLAVIN) ON MODEL GENTAMYCINI NEPHROPATHIA

*А. М. Goroshko, I. I. Zamorsky, O. V. Gerush*

**Abstract.** Development of acute renal failure was stimulated by intramuscular injection of gentamycini sulfate in dosage 80 mg/kg. Influence of quercetin substances – water-soluble and liposomal lipoflavon was studied experimentally with white rats. Medicines were intraperitoneally injected in a dosage of 8 mg/kg in 40 min after modelling pathology of kidneys. A renal function was examined for 7th day of experiment. It was proved that quercetin substances have protective effect on rat's organism at different models gentamycini acute renal failure. Liposomal lipoflavon has better effect in treatment of experimental acute renal failure.

**Key words:** acute renal failure, quercetin, lipoflavon, corvitin, gentamycine.

**Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)**

*Clin. and experim. pathol. – 2009. – Vol.8, №3. – P.19–22.*

*Надійшла до редакції 20.09.2009*

*Рецензент – проф. Ю. Є. Роговий*

*© О. М. Горошко, І. І. Заморський, О. В. Геруш, 2009*

УДК 616.61-002.3-036.11+616.61-003.7:546.41-036.66]-097

**В. Н. Ельский**  
**В. Н. Гузенко**  
**А. Г. Кривобок**  
**С. Е. Золотухин**

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк

## ОСОБЕННОСТИ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ ПРИ ОСТРОМ СЕРОЗНОМ ПИЕЛОНЕФРИТЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА РЕЦИДИВНОГО ТЕЧЕНИЯ КАЛЬЦИЕВОГО НЕФРОЛИТИАЗА

**Ключевые слова:** нефролитиаз, пиелонефрит, иммунологические расстройства.

**Резюме.** В исследовании проанализированы 92 случая кальциевого нефролитиаза, осложненного пиелонефритом, больных, которым проведено комплексное обследование и лечение, в том числе оперативное удаление конкрементов. Больные обследованы в клинике, где наряду с общеклиническими методами, выполнены стандартные иммунологические исследования на первые сутки, 2-3, 7-10, 13-15 и 25-30 сутки лечения. После выписки из клиники, с целью диагностики возможного рецидива нефролитиаза, в условиях поликлиники проводили УЗИ почек 1 раз в 4 месяца на протяжении 3 лет. В зависимости от факта рецидива камнеобразования сформированы две группы больных – с быстрым и медленным типами рецидивного течения нефролитиаза. Иммунологические показатели соответствуют видам бактериальной инфекции, они позволяют дифференцировать течение нефролитиаза на быстрый и медленный типы после оперативного удаления конкрементов из мочеточников и лоханки. Устранение окклюзии способствует восстановлению функциональной активности и числа иммунокомпетентных клеток. С целью снижения супрессивного влияния операции и снижения в последующем риска развития быстрого рецидивного течения нефролитиаза целесообразно проводить раннюю предоперационную иммунокоррекцию.

### Введение

Нефролитиаз является наиболее частой патологией мочевыводящей системы у людей, проживающих в индустриально развитых странах. Этой патологией страдают до 4% населения и у 50-60% в течение 5-10 лет отмечаются рецидивы [3, 7]. В структуре камнеобразования в 80-85% камней содержится кальций [6]. В 95-100% случаев к нефролитиазу присоединяется инфекция и возникает пиелонефрит [4]. От фазы пиелонефрита, от объема и состава терапии, особенностей воспалительной реакции и иммунологических нарушений зависит исход заболевания и его дальнейшее течение (без осложнений и рецидивов, или, наоборот, с осложнениями и рецидивами). Важную роль в современном течении пиелонефрита играет подавление иммунных реакций организма антибактериальными и противовоспалительными препаратами, приобретения со стороны микроорганизмов к ним устойчивости, появление новых высоковирулентных возбудителей [4, 5]. Недостаточная эффективность консервативной терапии, особенно в период после оперативного удаления камней, высокая частота рецидивирования

болезни заставляют искать новые подходы к лечению этой группы пациентов. Широкое использование при нефролитиазе иммуномодулирующей терапии сдерживает недостаточное знание иммунологических нарушений, обуславливающих рецидивное течение заболевания.

### Цель исследования

Выявить особенности нарушения иммунного статуса у больных острым серозным пиелонефритом в зависимости от типа течения кальциевого нефролитиаза.

### Материал и методы

Нами проанализированы 92 случая кальциевого нефролитиаза у больных, лечившихся в клинике урологии Донецкого национального медицинского университета в период с 2000 по 2005 гг. с последующим трёхлетним наблюдением в условиях поликлиники. Всем больным при первичной госпитализации были проведены диагностика, исследование иммунологических показателей и лечение, направленное на коррекцию метаболических наруше-



ний и полное удаление конкрементов (открытые операции, в основном – уретеролитотомия). В исследование были включены пациенты только с серозным пиелонефритом, у которых имелась окклюзия конкрементом, расположенном в верхнем отделе мочевыделительной системы. После выписки, с целью диагностики возможного рецидива нефролитиаза, за пациентами осуществлялось наблюдение. Это наблюдение заключалось в УЗИ почек 1 раз в 4 месяца на протяжении 3 лет. При обнаружении в полостной системе почки конкремента более 3-4 мм диагностировали рецидив нефролитиаза. Все больные с рецидивом были госпитализированы для повторного лечения нефролитиаза.

В исследовании приняли участие 60 мужчин и 32 женщины в возрасте 25-46 лет.

По типу камнеобразования смешанный оксалатно-фосфатно-кальциевый нефролитиаз был у 40 человек, оксалатно-кальциевый – у 33, фосфатно-кальциевый (фосфорнокислый) – у 19 больных.

В зависимости от факта рецидива камнеобразования образованы две группы больных. Первую группу составили пациенты, у которых рецидивирование камнеобразования состоялось в течение первого года после удаления камня ( $n=30$ ), вторую – у которых рецидивирование камнеобразования произошло после года ( $n=17$ ), либо рецидива на момент окончания наблюдения не было ( $n=45$ ). Тип течения нефролитиаза у пациентов первой группы был назван нами быстрым, второй группы – медленным. По полу, возрасту, типу камнеобразования и объему терапии эти две группы были однородными ( $p>0,05$ ).

Всем больным при поступлении на лечение в отделение и по окончании трёхлетнего наблюдения проводили общеклинические исследования: сбор анамнеза, осмотр больного и лабораторные (клинический анализ мочи и крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, группа крови, резус-фактор), инструментальные, рентгенологические, радиоизотопные, УЗИ. Для определения типа камня проводили спектральный анализ. Бактериологические исследования мочи и крови проводили стандартными бактериологическими методами [3, 4].

У всех больных по результатам микробиологического исследования интраоперационных биопсий в микропрепаратах выявлен серозный пиелонефрит.

Иммунологические исследования проводили в группе контроля (практически здоровые люди, доноры крови  $n=20$ ) и у больных серозным пиелонефритом, осложняющим кальциевый нефролитиаз ( $n=92$ ). Кровь на исследование у больных брали в день поступления в клинику, на 2-3, 7-10, 13-15, 25-30-е сутки. После выписки больных и окончания трехлетнего срока наблюдения полу-

ченные данные об изменении иммунологических показателей были сгруппированы в соответствии с быстрым и медленным типами рецидивного течения нефролитиаза.

Исследование субпопуляций лимфоцитов проводили по методике иммунофенотипирования лимфоцитов с использованием моноклональных антител: анти-CD3<sup>+</sup>, анти-CD4<sup>+</sup>, анти-CD8<sup>+</sup>, анти-CD16<sup>+</sup>, анти-CD22<sup>+</sup> [1]. Функциональную активность лимфоцитов определяли в тестах розеткообразования со специфическими митогенами: с помощью фитогена глутинина (ФГА) – Т-лимфоцитов (общую фракцию); конконавалина А (КонА) – индукцию Т-хелперов/индукторов и Т-супрессоров; митогена лаконоса (МЛ) – Т-хелперов/индукторов; липополисахарида (ЛПС) – В-лимфоцитов [2].

При оценке фагоцитарных реакций вычисляли фагоцитарную активность (ФА) – процент нейтрофильных лейкоцитов, вступивших в фагоцитоз от общего числа; фагоцитарное число (ФЧ) – среднее количество микробов, поглощенных одним нейтрофильным лейкоцитом (объектом фагоцитоза выступала суточная культура золотистого стафилококка 209-Р) [2]. С целью изучения состояния гуморального иммунитета выполнялось определение количественного содержания иммуноглобулинов основных классов М, G, А, методом радиальной иммунодиффузии в геле [1]. Помимо этого определяли количественное содержание в крови иммунных комплексов (ЦИК) по селективной преципитации их в полиэтиленгликоле [2].

Данные, полученные при иммунологических исследованиях у больных нефролитиазом, обрабатывали методом вариационной статистики на персональном компьютере в программе Microsoft Excel 2007 и сравнивали с результатами исследования этих показателей у людей группы контроля.

### Обсуждение результатов обследования

Изменение числа лимфоцитов при остром серозном пиелонефрите в динамике быстрого и медленного типов рецидивного течения кальциевого нефролитиаза представлены в табл. 1.

Начальные проявления пиелонефрита (табл. 1) приводят к снижению количества Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>-клеток) на 21%, Т-хелперов/индукторов (CD4<sup>+</sup>-клеток) – на 27% и NK-клеток (CD16<sup>+</sup>-клеток) – на 30% ( $p<0,05$ ). Такое снижение показателей происходило в первые сутки в двух группах пациентов одинаково. Максимальные изменения этих показателей регистрировали в первой группе пациентов (у которых имел место быстрый тип рецидивного течения нефролитиаза). Угнетению клеточного иммунитета на 2-3 сутки болезни способствовала и сама операция по удалению камней.

Таблица 1

Динамика абсолютного числа лимфоцитов при остром серозном пиелонефрите в динамике быстрого и медленного типов рецидивного течения кальциевого нефролитиаза (M±m)

№ п/п	Иммунологические показатели, ед	Контроль (n=20)	Типы рецидивного течения нефролитиаза											
			Быстрый (n=30)						Медленный (n=62)					
			Дни лечения		Дни лечения		Дни лечения		Дни лечения		Дни лечения		Дни лечения	
1	2-3	7-10	13-15	25-30	1	2-3	7-10	13-15	25-30	1	2-3	7-10	13-15	25-30
1	Абсолютное количество зрелых Т-лимфоцитов (CD3 <sup>+</sup> )	1,25±0,08	0,82±0,05 <sup>1)</sup>	0,90±0,03 <sup>1)</sup>	1,05±0,03	1,21±0,03	1,07±0,03 <sup>2)</sup>	1,17±0,02 <sup>2)</sup>	1,25±0,03 <sup>2)</sup>	1,11±0,07	1,07±0,03 <sup>2)</sup>	1,17±0,02 <sup>2)</sup>	1,25±0,03 <sup>2)</sup>	1,28±0,03
2	Абсолютное количество хелперов/индукторов (CD4 <sup>+</sup> )	0,71±0,07	0,32±0,04 <sup>1)</sup>	0,40±0,02 <sup>1)</sup>	0,57±0,04	0,62±0,05	0,48±0,04 <sup>1,2)</sup>	0,68±0,03 <sup>2)</sup>	0,73±0,04 <sup>2)</sup>	0,56±0,05	0,48±0,04 <sup>1,2)</sup>	0,68±0,03 <sup>2)</sup>	0,73±0,04 <sup>2)</sup>	0,70±0,03
3	Абсолютное количество Т-супрессоров (CD8 <sup>+</sup> )	0,36±0,09	0,39±0,04	0,42±0,03	0,44±0,03	0,38±0,03	0,39±0,02	0,49±0,02 <sup>1,2)</sup>	0,40±0,03	0,36±0,02	0,39±0,02	0,49±0,02 <sup>1,2)</sup>	0,40±0,03	0,42±0,03
4	Абсолютное количество НК (CD16 <sup>+</sup> )	0,30±0,05	0,20±0,01 <sup>1)</sup>	0,28±0,02	0,27±0,02	0,30±0,02	0,23±0,02	0,27±0,02 <sup>2)</sup>	0,32±0,02	0,28±0,02 <sup>2)</sup>	0,23±0,02	0,27±0,02 <sup>2)</sup>	0,32±0,02	0,29±0,01
5	Абсолютное количество В-лимфоцитов (CD22 <sup>+</sup> )	0,31±0,04	0,25±0,01	0,32±0,02	0,31±0,02	0,30±0,01	0,32±0,02 <sup>2)</sup>	0,37±0,02	0,30±0,02	0,35±0,03	0,32±0,02 <sup>2)</sup>	0,37±0,02	0,30±0,02	0,28±0,01

**Примечание.** <sup>1)</sup> – обозначена достоверность различий иммунологических показателей больных от группы контроля (p<0,05); <sup>2)</sup> – обозначена достоверность различий иммунологических показателей между типами рецидивного течения нефролитиаза (p<0,05).

Обращает на себя внимание, что в группе пациентов, у которых имел место медленный тип рецидивного течения нефролитиаза, эффект супрессивного влияния оперативного лечения был выражен слабее (показатели CD3<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup> между группами дифференцировались, p<0,05). Наиболее сильные различия по 4 показателям (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> и CD16<sup>+</sup>) были выявлены на 7-10 сутки. Это свидетельствовало о более быстром темпе восстановления числа иммунных клеток во второй группе пациентов (наряду с общей тенденцией к восстановлению клеток в первой группе). В целом, в группе пациентов с медленным типом рецидивного течения нефролитиаза наблюдались и менее выраженные колебания численной выраженности иммунологических показателей в динамике болезни.

Изменение функциональной активности лимфоцитов и макрофагов (нейтрофильных лейкоцитов) при остром серозном пиелонефрите в динамике быстрого и медленного типов рецидивного течения кальциевого нефролитиаза представлено в табл. 2.

Как видно из табл. 2, на начальном этапе обследования функциональная активность общей фракции Т-лимфоцитов, Т-хелперов/индукторов, Т-супрессоров/цитолитических лимфоцитов и В-лимфоцитов снижались. Фагоцитарная активность также на начальном этапе обследования снижалась. Максимальное снижение функциональной активности иммунокомпетентных клеток наблюдалось на 2-3 сутки. На это снижение, вероятно, влияние оказывала сама операция, о чем уже упоминалось. Начиная с седьмых суток происходило восстановление функциональной активности всех исследованных показателей клеточного иммунитета. При сравнении изменений показателей функциональной активности Т-, В-клеток и фагоцитов в двух группах пациентов выявляются различия, начиная со 2-3 суток до 7-10 суток. Эти различия касаются более сильного угнетения функции иммунных клеток у больных при быстром типе рецидивного течения кальциевого нефролитиаза.

В целом, функциональная активность клеток иммунной системы у больных при медленном типе рецидивного течения нефролитиаза страдала меньше, а их восстановление происходило быстрее.

Изменение показателей гуморального звена иммунной системы при остром серозном пиелонефрите в динамике быстрого и медленного типов рецидивного течения кальциевого нефролитиаза представлены в табл. 3.

Как видно из табл. 3, в первые дни лечения в сыворотке крови у пациентов обеих групп увеличивалась концентрация ЦИК на 31%, концентрация Ig G на 30% (p<0,05). Рост показателей гуморального звена иммунной системы продолжал возра-

Таблиця 2

Изменение функциональной активности лимфоцитов и нейтрофилов при остром пиелонефрите в динамике быстрого и медленного типов рецидивного течения кальциевого нефролитиаза (M±m)

№ п/п	Иммунологические показатели, ед	Контроль (n=20)	Типы рецидивного течения нефролитиаза												
			Быстрый (n=30)						Медленный (n=62)						
			Дни лечения			Дни лечения			Дни лечения			Дни лечения			
1	2-3	7-10	13-15	25-30	1	2-3	7-10	13-15	25-30	1	2-3	7-10	13-15	25-30	
1	Спонтанная пролиферативная активность Т-лимфоцитов, %	2,33±0,21	2,73±0,22	2,32±0,15	4,05±0,31 <sup>1)</sup>	4,63±0,29 <sup>1)</sup>	2,71±0,23	3,05±0,21	3,32±0,22 <sup>1,2)</sup>	4,00±0,22 <sup>1)</sup>	3,28±0,20 <sup>2)</sup>				
2	Индцированная активность Т-лимфоцитов (на ФГА), %	72,7±4,3	52,33±4,07 <sup>1)</sup>	58,7±3,25 <sup>1)</sup>	70,4±4,63	62,2±5,39	68,63±2,53	63,7±4,39 <sup>1,2)</sup>	67,5±4,31 <sup>2)</sup>	65,2±4,58	70,2±5,47				
3	Активность Т-хелперов/индукторов (на МП), %	35,2±2,6	30,0±2,03	31,47±2,32	35,85±2,99	38,36±3,01	38,74±2,86	36,29±2,07 <sup>2)</sup>	34,8±2,92	35,61±3,11	34,72±3,28				
4	Активность Т-супрессоров/цитолитических лимфоцитов (на КонА), %	46,2±3,2	40,93±3,77	40,63±3,28	38,4±3,15 <sup>1)</sup>	42,53±3,57	42,35±3,89	41,8±3,53 <sup>1)</sup>	40,57±3,34 <sup>1)</sup>	37,6±2,94	39,37±3,05				
5	Активность В-лимфоцитов (на ЛПС), %	19,3±1,5	21,38±2,1	22,53±2,20	24,51±2,25 <sup>1)</sup>	23,85±2,15	22,8±1,74	21,54±2,09	23,7±2,21 <sup>1)</sup>	21,5±2,21	20,9±1,89				
6	ФИ, %	59,7±3,2	45,8±2,05 <sup>1)</sup>	42,73±3,87 <sup>1)</sup>	55,9±4,22	63,31±5,02	50,3±3,3 <sup>1)</sup>	47,81±4,25 <sup>1)</sup>	53,32±4,31 <sup>2)</sup>	55,60±4,38	59,62±3,04				
7	ФЧ	6,82±0,03	9,43±0,54 <sup>1)</sup>	8,02±0,73	7,54±0,48	6,91±0,52	10,12±0,81 <sup>1)</sup>	9,37±0,64 <sup>1)</sup>	8,93±0,61 <sup>1)</sup>	6,85±0,43	6,52±0,09				

Примечание. Как в таблице 1.

Таблиця 3

Изменение показателей гуморального звена иммунной системы при остром серозном пиелонефрите в динамике быстрого и медленного типов рецидивного течения кальциевого нефролитиаза (M±m)

№ п/п	Иммунологические показатели, ед	Контроль (n=20)	Типы рецидивного течения нефролитиаза												
			Быстрый (n=30)						Медленный (n=62)						
			Дни лечения			Дни лечения			Дни лечения			Дни лечения			
1	2-3	7-10	13-15	25-30	1	2-3	7-10	13-15	25-30	1	2-3	7-10	13-15	25-30	
1	Общие ЦИК, у.е	59,4±5,13	80,4±5,9 <sup>1)</sup>	93,52±8,23 <sup>1)</sup>	82,73±7,25 <sup>1)</sup>	73,0±6,85	72,3±4,59	75,47±4,88 <sup>1)</sup>	80,5±4,33 <sup>1,2)</sup>	70,27±3,56 <sup>2)</sup>	60,0±5,9 <sup>2)</sup>				
2	Ig M, г/л	1,33±0,11	1,31±0,27	1,29±0,11	1,50±0,14	1,48±0,12	1,53±0,16 <sup>1)</sup>	1,47±0,13	1,42±0,12	1,32±0,11	1,22±0,11				
3	Ig A, г/л	1,62±0,07	2,04±0,11 <sup>1)</sup>	1,73±0,09	2,1±0,16 <sup>1)</sup>	1,85±0,10	2,48±0,17 <sup>1)</sup>	2,35±0,27 <sup>1,2)</sup>	2,14±0,29 <sup>1)</sup>	1,13±0,15 <sup>2)</sup>	1,57±0,10				
4	Ig G, г/л	12,74±1,32	16,5±1,31 <sup>1)</sup>	17,2±0,15 <sup>1)</sup>	14,9±0,13	13,92±0,12	14,4±1,18	16,25±0,15 <sup>1)</sup>	14,9±0,12	15,9±0,14 <sup>1)</sup>	14,7±0,13				

Примечание. Как в таблице 1.

стать ко 2-3 дню лечения, затем происходило снижение значений этих показателей и восстановление части из них до нормы на 25-30 день. Обращало на себя внимание то, что при медленном типе рецидивного течения нефролитиаза выраженность всех гуморальных показателей была меньше. Различие начинало выявляться со 2-3 дня, максимум различий приходился на 7-15 сутки, нормализация всех показателей заканчивалась на 25-30 сутки лечения.

Таким образом, изменение иммунологических показателей при серозном пиелонефрите свидетельствует о нарушении клеточного звена иммунологической реактивности, возникающего в связи с тяжелой бактериальной инфекцией. Характер иммунологических реакций при быстром и медленном типах рецидивного течения уролитиаза не меняется. Изменяется только выраженность отдельных показателей иммунитета и продолжительность таких нарушений. Для быстрого типа рецидивного течения кальциевого нефролитиаза характерны более выраженные и более продолжительные нарушения во всех звеньях иммунной системы. Дифференцировка течения нефролитиаза на быстрый и медленный типы может быть произведена на основе иммунологических показателей после оперативного удаления конкрементов из мочеточников и лоханки.

При этом само оперативное пособие супрессирует иммунную систему, но после устранения окклюзии происходит восстановление функциональной активности и числа иммунокомпетентных клеток.

### Вывод

На основании полученных данных следует считать, что в состав лекарственных средств предоперационной подготовки должны быть включены иммуностимулирующие препараты, которые будут уменьшать негативное влияние на иммунную систему постоперационной иммуносупрессии.

### Перспективы дальнейших исследований

Будет продолжено изучение изменений иммунологического статуса при разных формах нефролитиаза.

**Литература.** 1. *Иммунология в клинической практике* / Под ред. К.А. Лебедева. – М.: ЦПИ «ИЭМК», 1996. – 354 с. 2. *Казімірчук В.Є., Ковальчук Л.В.* Клінічна імунологія та алергологія. – Вінниця: Нова книга, 2006. – 526 с. 3. *Колпаков И.С.* Мочекаменная болезнь: Учебное пособие для системы послевузовского профессионального образования врачей. – М.: «Академия», 2006. – 232 с. 4. *Лоран О.Б.* Рецидивирующие инфекции мочевых путей. Алгоритм диагностики и лечения: Пособие для врачей. – М., 2008. – 32 с. 5. *Малажицкий Ф.А.* Состояние клеточного и гуморального иммунитета при остром пиелонефрите / Ф. А. Малажицкий // *Здравоохранение*. – 2005. - № 10. – С. 51-52. 6. *Тиктинский О.Л., Александров В.П.* Мочекаменная болезнь. – СПб, 2000. – 384 с. 7. *Яненко Э.К., Румянцев В.Б., Сафаров Р.М. и др.* Окклюзия мочевыводящих путей – основная причина развития ряда осложнений мочекаменной болезни / Э.К. Яненко, В. Б. Румянцев, Р.М.Сафаров [и др.]// *Урология*. – 2003. - № 1. – С. 17-21.

## ОСОБЛИВОСТІ ІМУНОЛОГІЧНИХ РОЗЛАДІВ ПРИ ГОСТРОМУ СЕРОЗНОМУ ПІЕЛОНЕФРИТІ ЗАЛЕЖНО ВІД ТИПУ РЕЦИДИВНОГО ПЕРЕБІГУ КАЛЬЦІЄВОГО НЕФРОЛІТІАЗУ

*В. М. Єльський, В. М. Гузенко,  
О. Г. Кривобок, С. Є. Золотухін*

**Резюме.** У дослідженні проаналізовано 92 випадки кальцієвого нефролітіазу, ускладненого піелонефритом, у хворих, яким проведено комплексне лікування, у тому числі оперативне видалення конкрементів. Хворі були обстежені в клініці, де разом із загальноклінічними методами, виконані стандартні імунологічні дослідження на першу добу, 2-3, 7-10, 13-15 і 25-30 днів лікування. Після виписки з клініки, з метою діагностики можливого рецидиву нефролітіазу, в умовах поліклініки проводили УЗД нирок 1 раз в 4 місяці впродовж 3 років. Залежно від факту рецидиву каменеутворення утворено дві групи хворих – зі швидким і повільним типами рецидивного перебігу нефролітіазу. У дослідженні показано, що імунологічні показники відображають зміни, які викликає бактерійна інфекція. Вони також дозволяють диференціювати перебіг нефролітіазу на швидкий і повільний типи після оперативного видалення конкрементів з сечоводів і лоханки. Встановлений супресивний вплив самого оперативного втручання. Після усунення оклюзії відбувається відновлення функціональної активності і числа імунних клітин. З метою зниження супресивного впливу операції і зниження в подальшому ризику розвитку швидкого рецидивного перебігу нефролітіазу доцільно проводити ранню передопераційну імунокорекцію.

**Ключові слова:** нефролітіаз, піелонефрит, імунологічні розлади

## PECULIARITIES OF IMMUNOLOGIC DISORDERS UNDER CONDITIONS OF ACUTE SEROUS PYELONEPHRITIS DEPENDING ON TYPE OF RECURRENT COURSE OF CALCIUM NEPHROLITHIASIS

*V. N. Yelsky, V. N. Guzenko, A. G. Kryvobok, S. E. Zolotukhin*

**Abstract.** In research 92 cases of calcium nephrolithiasis, complicated by pyelonephritis, in patients whom a complex investigation and treatment were done, including operative removal of concrements are analyzed. Patients have been surveyed in clinic where along with clinical methods, standard immunological researches for the first days, 2-3, 7-10, 13-15 and 25-30 days of treatment has been performed. After discharge from clinic, for the purpose of diagnostics of possible relapse of nephrolithiasis, in the conditions of a polyclinic spent ultrasonic of kidneys 1 times in 4 months throughout 3 years has been done. Depending on the relapse fact of lithogenesis two groups of patients are formed – to fast and slow types of a recurrent course of nephrolithiasis. In research it has been shown, that immunological indicators reflect changes which are caused by a bacterial infection. They also allow to differentiate a current of nephrolithiasis on fast and slow types after operative concrements removal from ureters and dolly-tub. After elimination of occlusion a restoration of functional activity and number of immune cages occur. For the purpose of a decrease of suppressive influences of operation and decrease in the subsequent risk of the development of a fast recurrent course of nephrolithiasis it is expediently to carry out early preoperative immunocorrection.

**Key words:** nephrolithiasis, pyelonephritis, immunological disorders

**M. Gorky Donetsk National Medical University (Donetsk)**

*Clin. and experim. pathol. - 2009. - Vol.8, №3. - P.23-27.*

*Надійшла до реакції 20.09.2009*

*Рецензент – проф. І. Й. Сидорчук*

*© В. Н. Єльський, В. Н. Гузенко, А. Г. Кривобок, С. Є. Золотухін, 2009*

УДК 614.2

**В. Е. Кардаш**  
**А. П. Зубович**Буковинський державний медичний  
університет, м. Чернівці**ВИВЧЕННЯ СПОСОБУ ЖИТТЯ У ХВОРИХ  
НА СЕРЦЕВО-СУДИННУ ПАТОЛОГІЮ****Ключові слова:** *Спосіб життя, реальний спосіб життя, патологічний процес, населення.***Резюме.** *Вивчені результати анкетного опитування хворих на серцево-судинні захворювання щодо їх ставлення до здорового способу життя. Виявлено, що найбільш вагомими факторами, які вимагають корекції є: знання основних принципів здорового способу життя, особливості харчування, поліпшення та активізація профілактичної допомоги населенню, корекція факторів ризику, пов'язаних із способом життя.***Вступ**

Серцева-судинна патологія поширена серед трьох чвертей населення України, а у двох третин є причиною смерті, в той час як у більшості країн вона не перевищує 50% [1,8].

Міжнародний досвід із зниження захворюваності і смертності від серцево-судинних захворювань свідчить про реальну можливість зменшення названих показників на популяційному рівні, за умови вирішення, а також затвердження і впровадження Національної програми з попередження серцево-судинних та судинно-мозкових захворювань. Розрахунки показують, що зменшення на 50% смертності від серцево-судинних захворювань привело б до збільшення середньої тривалості життя населення на 10 років. За останні десятиліття вдалося досягти значних успіхів у боротьбі з цими захворюваннями шляхом оздоровлення способу життя населення [5,6].

Активна пропаганда здорового способу життя в США протягом останніх 30 років, в тому числі принципів збалансованого харчування, дозволила знизити смертність від серцево-судинних захворювань, на 40%. Доведено, що зміна способу життя, дає істотний лікувально-профілактичний ефект. На рівні організму такий ефект проявляється через 1-2 роки, а на рівні популяції (збільшення середньої тривалості життя, зниження смертності) — через 10 років [3,4].

**Мета дослідження**

Розробка рекомендацій щодо корекції реального способу життя у хворих на серцево-судинні захворювання.

**Матеріал і методи**

Дослідження проводились на базі стаціонару клінічної лікарні №3 м. Чернівці. При цьому ко-

ристувались анкетною, розробленою республіканським центром здоров'я, з метою вивчення здорового способу життя населення, яка включає шість розділів. Для детального аналізу був взятий розділ II «Відомості з питань здорового способу життя», що в себе включає 7 пунктів, зокрема: обізнаність з основними принципами здорового способу життя та джерела інформації про них, реакція на поради лікаря змінити спосіб життя з метою запобігання можливому захворюванню, інформація про здоровий спосіб життя, що необхідна насамперед для виконання рекомендацій з метою збереження здоров'я: заходи соціального характеру, які допомогли б формуванню здорового способу життя [2,9].

За анкетною вивчення способу життя населення проводилось опитування 200 хворих, що лікувались в стаціонарі.

**Обговорення результатів дослідження**

Аналізуючи отримані дані таблиці щодо медико-соціальної активності респондентів, слід відзначити, що 72,5% опитаних не знають основних принципів здорового способу життя. У відповідях на питання, з яких дані хворі отримували раніше інформацію про здоровий спосіб життя, 38,1% опитуваних назвали теле- і радіопередачі медичних працівників, а на питання, з яких джерел у подальшому хворі хотіли б отримувати інформацію про здоровий спосіб життя, отримали такі відповіді: 36,5% - з науково-популярних книг або брошур, 32% - з теле- і радіопередач, 14,5% - з лекцій і бесід лікаря, 13,5% - із статей в журналах та газетах. На питання: якби лікар запропонував змінити звичайний спосіб життя з метою запобігання можливому захворюванню, респонденти дали такі відповіді: 51,5% - намагався б виконати поради лікаря, 23,5% - виконав би поради лі-

Результати анкетного опитування хворих щодо їх ставлення до здорового способу життя

№ п.п	Питання анкети і відповіді на них	Хворі	
		абс. число	%
1	Чи знаєте Ви основні принципи здорового способу життя?		
	Так	55	27,5
	Ні	145	72,5
	Всього	200	100
2	З яких джерел Ви отримували раніше та хотіли б отримувати надалі інформацію про здоровий спосіб життя?		
	Науково-популярні книги або брошури	73	36,5
	Статті в журналах та газетах	27	13,5
	Пам'ятки та листівки	0	0
	Теле-, радіопередачі медпрацівників	64	32,0
	Лекції, бесіди лікаря	29	14,5
	Заняття у школах здоров'я	7	3,5
	Програма середньої школи	0	0
	Інші джерела	0	0
	ВСЬОГО	200	100
3	Як би Ви вчинили, коли б лікар запропонував змінити звичайний спосіб життя для того, щоб запобігти можливому захворюванню?		
	Намагався б використати поради лікаря	103	51,5
	Виконав би поради лікаря	47	23,5
	Виконав би поради лікаря, коли б відчув зміни у стані здоров'я	37	18,5
	Важко відповісти	10	5,0
	Не виконав би порад лікаря	3	1,5
	ВСЬОГО	200	100
4.	Яку інформацію щодо здорового способу життя Ви хотіли б отримати насамперед?		
	Раціональне харчування	77	38,5
	Режим праці та відпочинку	20	10,0
	Оптимальне фізичне навантаження під час занять фізкультурою та спортом	3	1,5
	Гігієна житла (садиби)	49	24,5
	Особиста гігієна	15	7,5
	Гігієна шлюбу	13	6,5
	Питання стосунків у сім'ї	11	5,5
	Профілактика куріння	10	5,0
	Профілактика алкоголізму	2	1,0
ВСЬОГО	200	100	
5	Які рекомендації виконуються Вами з метою збереження здоров'я?		
	З режиму харчування	41	20,5
	З режиму праці та відпочинку	9	4,5
	Відмова від куріння	37	18,5
	Відмова від зловживання алкоголем	3	1,5
	Зміна стосунків з оточуючими	0	0
	Інші (не вирішив)	110	55,0
	ВСЬОГО	200	100
6	Які заходи соціального характеру допомогли б Вам особисто у формуванні здорового способу життя?		
	Підвищення якості медобслуговування	75	37,5
	Поліпшення якості громадського харчування	25	12,5
	Розширення спортивної та фізкультурної бази	27	13,5
	Поліпшення умов праці	43	21,5
	Організація сімейного відпочинку	19	9,5
	Навчання населення щодо дотримання здорового способу життя	11	5,5
	ВСЬОГО	200	100

каря і 1,5% - не виконав би порад лікаря. Слід відзначити, що 38,5% хворих хотіли б отримати інформацію про раціональне харчування, 24,5% - про гігієну житла, 10% - про режим праці та відпочинку, 7,5% - про особисту гігієну та гігієну шлюбу, 5,5% - про стосунки у сім'ї, 5% - про профілактику алкоголізму та куріння. На питання, які

рекомендації виконуються з метою збереження здоров'я, 20,5% опитуваних відповіли, що виконують рекомендації з режиму харчування, 18,5% - відмовилися від куріння і 55% опитуваних не дали відповіді на поставлені запитання, 37% респондентів вважають, що у формуванні здорового способу життя допомогло б підвищення

якості медичного обслуговування, 21,5% - покращення умов праці, 13,5 - розширення спортивної та фізичної бази, 12,5% - поліпшення якості громадського харчування [2,6,7,10].

### Висновки

1. Лікарям загальної практики, дільничним лікарям терапевтам при роботі з диспансерною групою хворих на серцево-судинну патологію звертати особливу увагу на вивчення основних принципів та пропаганду здорового способу життя.

2. Лікарі та медичні сестри первинної ланки охорони здоров'я повинні:

- бути упевненими, що їхні поради пацієнти зрозуміли правильно;

- намагатися тактовно змінювати шкідливі звички, які склалися і глибоко вкоренилися в окремих родинах, особливо серед тих, хто має іншу культуру, бути завжди готовими дати відповідь на запитання;

- розповідати про шкідливість нездорових звичок, давати практичні і реальні пропозиції з урахуванням національних, релігійних етнотрадиційних та екологічних норм.

### Перспективи подальших досліджень

ВООЗ у своєму програмному документі "Основи політики досягнення здоров'я для всіх у XXI столітті у Європейському регіоні" акцентувала увагу Європейської спільноти, що необхідно активізувати роботу з корекції нездорових звичок життя у всіх прошарках суспільства.

Тому перспективними будуть дослідження з вивчення факторів ризику хронічної неінфекційної патології та їх корекція.

**Література.** 1. Авчинникова С.О. Формирование здорового образа жизни как направление социальной работы. – 2006. / С.О. Авчинникова // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2006. - №6. – С. 25 – 28. 2. Барабой В. Спосіб життя здорової людини / В. Барабой // Медична сестра. – 2006. - №3. – С. 30 – 32. 3. Барабой В., Вілен, Порохняк-Гановська Л. Спосіб життя здорової людини / Барабой В., Вілен, Порохняк-Гановська

Л. // Медична сестра. – 2006. - №10. – С.28 – 32. 4. Барабой В., Вілен, Порохняк-Гановська Л. Спосіб життя здорової людини / Барабой В., Вілен, Порохняк-Гановська Л. // Медична сестра. – 2007. - №2. – С.32 – 35. 5. Давиденко Н.В. Динаміка особливостей харчування та аліментарно залежних факторів ризику серцево-судинних захворювань в чоловічій популяції за даними 25-річного моніторингу / Н.В. Давиденко // Проблеми харчування. – 2008. - №1-2. С. 25-28. 6. Ефименко С.А. Влияние образа жизни на здоровье / С.А. Ефименко // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2007. - №1. – С.8–14. 7. Козярін І.П., Іванно О.П. Формування стереотипу здорового способу життя – необхідність сьогодення / І.П. Козярін, О.П. Іванно // Сімейна медицина. 2006. - №4. - С. 111 – 113. 8. Лісовенко І. Сім умов здоров'я / І. Лісовенко // Медична сестра. – 2006. - №5. – С.19–22. 9. Сідоров А.А. XVI науково-практична конференція "Актуальні проблеми діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів" // Новості медицини і фармації. - №7. – 2009. – С.6 – 7. 10. Чоп'як В.В., Біляєв К.К. Здоровий спосіб життя, як засіб імунопрофілактики / В.В. Чоп'як, К.К. Біляєв // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2008. - №3. – С. 76 – 80.

### ИЗУЧЕНИЕ СПОСОБА ЖИЗНИ У НАСЕЛЕНИЯ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ ПАТОЛОГИЮ

В. Э. Кардаш, А. П. Зубович

**Резюме.** Изученные результаты анкетного опроса больных сердечно-сосудистыми заболеваниями в связи с их отношением к здоровому образу жизни. Выявлено, что наиболее весомыми факторами, которые требуют коррекции являются: знания основных принципов здорового образа жизни, особенности питания, улучшение и активизация профилактической помощи населению, коррекция факторов риска, связанных с образом жизни.

**Ключевые слова:** способ жизни, реальный здоровья способ жизни, патологический процес.

### STUDYING THE LIFE STYLE IN PATIENTS WITH CARDIO-VASCULAR PATHOLOGY

V. E. Kardash, A. P. Zubovych

**Abstract.** The results of questionnaire of the patients with cardio-vascular diseases concerning their attitude to a healthy life style have been analyzed. Knowledge of the main principles of a healthy life style, peculiarities of diet, improvement and activation of preventive work among the population, correction of risk factors connected with the standards of life have been found to be the most important factors requiring correction.

**Key words:** life style, real life style, pathological process, population.

**Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)**

*Clin. and experim. pathol.* - 2009. - Vol.8, №3. - P.28-30.

Надійшла до редакції 20.09.2009

Рецензент – проф. Л. І. Власик

© В. Е. Кардаш, А. П. Зубович, 2009

УДК 577.155.617

**В. А. Ковальова**  
**Я. О. Руденко**  
**А. Г. Вишневська**  
**О. О. Моргаєнко**  
**А. А. Сергійчук**  
**Л. І. Остапченко**

## ЖИРНОКИСЛОТНИЙ СКЛАД ЯДЕРНОЇ ФРАКЦІЇ КЛІТИН СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ШЛУНКА ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ВИРАЗКИ

Київський національний університет  
ім. Т. Шевченка

**Ключові слова:** виразка шлунка, ядерна фракція, жирні кислоти

**Резюме.** В ядерній фракції клітин слизової оболонки шлунка виявлено та ідентифіковано 16 жирних кислот. За умов експериментальної виразки у ядерній фракції спостерігаються зміни вмісту всіх досліджуваних насичених жирних кислот. Найбільш вираженими були зміни вмісту арахідонової кислоти як при дії етанолу, так і "імобілізаційного" стресу.

### Вступ

Одним з актуальних питань сучасної медичної біохімії у галузі гастроентерології є вивчення біохімічних особливостей патогенезу виразкової хвороби шлунка. Активація процесів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) за умов одночасного пригнічення антиоксидантної системи в результаті виразкової хвороби призводить до пошкодження різних клітинних структур (мембран, мітохондрій, ядер). У цілісному організмі, за умов даної патології, досить важко вичленити окремі ланки в загальному ефекті порушення його функціонування. Тому актуальною проблемою є дослідження стану клітин та їх органел. Ліпіди є не тільки головними структурними компонентами клітинних мембран, в тому числі і ядерної, а і наявні в складі хромосом, хроматину і ядерного матриксу. Поряд з негістоновими білками, ліпіди беруть участь у регуляції процесів реплікації, репарації та транскрипції ДНК, як на рівні матриці ДНК, так і на рівні відповідних ферментів. В останній час з'явилися роботи, присвячені вивченню біоефекторних властивостей ліпідів, а також участі сфінголіпідів у злякисному рості та апоптозі.

Жирні кислоти фосфоліпідів є важливою структурною і функціональною складовою ядра. Вони впливають як на текучість мембрани, так і на процеси обміну в ядрі. Склад жирних кислот у мембрані ядра та особливості будови їх вуглецевих ланцюгів визначає спосіб пакування ліпідів у мембранах, ліпід-ліпідні та білок-ліпідні взаємодії, функціонування ліпідозалежних ферментів (ядерна ліпідзалежна протеїнкіназа С, що фосфорилує ДНК, РНК-полімерази, ДНК-топоізомерази, ДНК-метилази та інші). Порушення в складі

жирних кислот ядерних ліпідів також змінюють провідні шляхи трансдукції сигналу в ядрі, що може модулювати відповідь клітини на дію різноманітних стимулів [1].

Треба також підкреслити, що є дані про неопосередковане регулювання експресії генів жирними кислотами, про їх моделюючий вплив на ядерні фактори транскрипції [2, 3].

Дослідження метаболізму жирних кислот ядер у нормі та патології важливе для розуміння їх ролі в структурі й функції генома. Тому метою даної роботи було оцінити склад жирних кислот у ядерній фракції клітин слизової оболонки шлунка (СОШ) за умов експериментального виразкоутворення.

### Матеріал і методи

У дослідах використовували щурів лінії Вістар масою 150 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію. Стресову модель виразки шлунка створювали методом «соціального імобілізаційного стресу» в модифікації С.Д.Гройсмана та Т. Г. Каревіної [4]. Етанолу ураження СОШ отримували за методом Окабе. Для цього голодним щурам перорально вводили 1 мл 80% етанолу, через добу тварин декапітували. Як контроль використовували здорових щурів. Ядерну фракцію отримували центрифугуванням на холоді в 0,25М сахарозі при 1000g [6].

Ліпіди екстрагували за методом [7]. Метилує ефіри жирних кислот отримували шляхом кислотного метилювання в присутності концентрованої 60%  $H_2SO_4$  [8]. Аналіз метилових ефірів жирних кислот здійснювали методом газорідинної хроматографії на хроматографі SELMICHROM-1. Розподілення проводили на сталевих набивних коло-



нках (3м x 3мм). Як носій використовували Chezasorb H-NAW HMDS з рухливою фазою SE-30 (5 %). Температура термостата програмувалася від 170 °C до 250 °C з кроком 5 °C/хв. Температура інжектора – 250 °C, детектора – 250 °C. Експериментальні дані обробляли загальноприйнятими методами варіаційної статистики.

### Обговорення результатів дослідження

Важливу роль у стабілізації молекулярної організації та забезпеченні нормального функціонування ядра відіграє його жирнокислотний склад. Кількість ненасичених жирних кислот у складі ядерних ліпідів визначає функціональні властивості ядра та може змінюватися за умов патології. У результаті аналізу жирнокислотного складу ядерної фракції клітин СОШ було виявлено та ідентифіковано 16 жирних кислот з довжиною вуглецевого ланцюга від C<sub>12</sub> до C<sub>22</sub> (табл.).

У контролі основні жирні кислоти представлені пальмітиновою (C<sub>16:0</sub>), стеариною (C<sub>18:0</sub>), лінолевою (C<sub>18:2</sub>) та арахідоною (C<sub>20:4</sub>) кислотами, сумарна частка яких у середньому становить 83,9 % від загального вмісту жирних кислот.

Серед насичених жирних кислот найбільший вміст пальмітинової (C<sub>16:0</sub>, у середньому 30,6 % від вмісту усіх жирних кислот) та стеариною (C<sub>18:0</sub>, 29,7 %). Ненасичені жирні кислоти більшою мірою представлені арахідоною (C<sub>20:4</sub>, 16,8 %) та лінолевою кислотами (C<sub>18:2</sub>, 6,8%). Сумарний вміст ненасичених жирних кислот ста-

новить у середньому 28,9 % від загального. В ядерній фракції клітин СОШ спостерігається високий коефіцієнт насиченості – він становить 2,5.

Проведені дослідження показали, що за умов експериментальної виразки шлунка відбувається незначне зменшення вмісту всіх насичених жирних кислот на 8,5 % порівняно з контролем, крім пальмітинової (C<sub>16:0</sub>), вміст якої підвищується на 6,6 %. Встановлене вірогідне зниження вмісту стеариною кислоти на 7,4 %. Співвідношення ненасичених жирних кислот змінюється різноманірно. Основні зміни відбуваються за рахунок арахідонової кислоти (C<sub>20:4</sub>), вміст якої вірогідно зменшується за умов впливу етанолу і підвищується після дії стресу. Вміст інших поліненасичених жирних кислот в ядерній фракції клітин СОШ становить дуже малу частку, всього 9,3 % у контролі, порівняно з арахідоною кислотою (АК), яка є основним структурним компонентом фосфоліпідів у ядрі [1,3]. Збільшення вмісту АК можна розглядати як один із захисних механізмів за умов стресу. Зниження вмісту АК за умов етанолової виразки, можливо, пов'язані з порушенням процесу β-окиснення жирних кислот або з функціонуванням фосфоліпаз. Активація фосфоліпаз призводить до підвищеного гідролізу фосфоліпідів, в результаті чого збільшується вміст диацилгліцеролу (ДАГ) та активуються ДАГ-залежна ліпаза, яка вивільнює АК. Вивільнення АК призводить до збільшення вмісту її похідних - простагландинів та лейкотрієнів. Суттєві зміни

Таблиця

Жирнокислотний склад загального вмісту ядерної фракції ліпідів клітин СОШ (% від вмісту всіх кислот) за умов експериментальної виразки (M ± m, n = 6)

Символ ЖК	Контроль	Етанол	Стрес
12:0	0,6 ± 0,1	0,9 ± 0,2	0,7 ± 0,2
14:0	4,7 ± 0,4	4,3 ± 0,6	3,9 ± 0,5
15:0	3,2 ± 0,7	3,7 ± 0,6	3,0 ± 0,6
16:0	30,6 ± 1,5	39,4 ± 1,9*	34,9 ± 1,1*
16:1	0,4 ± 0,1	0,6 ± 0,1	0,3 ± 0,1
17:0	1,5 ± 0,2	0,9 ± 0,2*	0,7 ± 0,1*
18:0	29,7 ± 1,5	20,3 ± 2,2*	24,3 ± 1,8*
18:1	0,9 ± 0,2	2,6 ± 0,7*	1,5 ± 0,3*
18:2	6,8 ± 0,3	7,3 ± 0,4	7,0 ± 0,4
20:4	16,8 ± 0,6	14,9 ± 0,4*	19,6 ± 0,8*
20:5	0,3 ± 0,1	0,2 ± 0,1	0,2 ± 0,1
21:1	0,7 ± 0,3	0,8 ± 0,2	0,6 ± 0,2
22:0	0,4 ± 0,1	0,3 ± 0,1	0,3 ± 0,1
24:0	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,4 ± 0,2
24:1	0,8 ± 0,3	1,0 ± 0,2	0,7 ± 0,3
22:6	2,2 ± 0,5	2,3 ± 0,5	1,9 ± 0,4
Насичені	71,1 ± 2,6	70,3 ± 2,1	68,2 ± 2,4
Ненасичені	28,9 ± 1,2	29,7 ± 1,4	31,8 ± 1,4
Коефіцієнт насиченості	2,5 ± 0,7	2,4 ± 0,9	2,1 ± 0,6

Примітка. \* - p ≤ 0,05 по відношенню до контролю.

вмісту АК у досліджуваних зразках вказують на її залучення в розвиток виразки шлунка. Такий висновок підтверджується роботами, в яких показано наявність в ядрі 5-ліпоксигенази [9] та двох ізоформ циклооксигенази – ЦОГ1 та ЦОГ2 [10], субстратом для яких є АК. Насичені киснем метаболіти АК, лейкотрієни, простагландини та тромбоксани (ейкозаноїди), є групою високоактивних похідних ліпідів, які регулюють нормальні гомеостатичні процеси та також беруть участь у гострій запальній відповіді [11]. На сьогодні поки що не виявлена функціональна роль внутрішньоядерних ейкозаноїдів, хоча є дані, що вони є лігандами до факторів транскрипції та пероксисомального проліферативного активуючого рецептора [12]. Останній є ядерним гормональним рецептором, який також взаємодіє з жирними кислотами і регулює роботу генів, що беруть участь у гомеостазі ліпідів [13].

За умов експериментальної виразки шлунка при дії обох досліджених ульцерогенних чинників в ядерній фракції клітин СОШ відмічено вірогідне підвищення вмісту олеїнової кислоти ( $C_{18:1}$ ) та тенденцію до збільшення вмісту лінолевої кислоти ( $C_{18:2}$ ).

## Висновки

Отримані результати свідчать про кількісні зміни вмісту жирних кислот ядерної фракції клітин слизової оболонки шлунка щурів. Найбільш суттєві зміни характерні для арахідонової кислоти як за умов розвитку стресової, так і в умовах етанолової експериментальної виразки.

## Перспективи подальших досліджень

Наші дослідження охоплюють тільки невелику частину змін, що відбуваються у СОШ щурів при виразкоутворенні. У перспективі ми плануємо проводити подальше вивчення внутрішньоклітинних порушень на рівні молекул та органел, вивчати їхній взаємозв'язок та вплив на патогенез виразки.

**Література.** 1. *Martelli A.* Metabolism and signaling activities of nuclear lipids / A. Martelli, F. Fala, I. Faenza [et al.] // Cellular and Molecular Life Sciences, 2004 – Vol. 61. – P. 1143-1156. 2. *Dundr M.* Functional architecture in the cell nucleus / M. Dundr and T. Misteli // Biochem. J., 2001, - Vol. 356 – P. 297-310. 3. *Stewart R. G.* Nuclear Lipid Signaling: Novel Role of Eicosanoids / R. G. Stewart and D. M. Murray // The Society for Experimental Biology and Medicine, 2001. – Vol. 226. – P. 1-4. 4. Доклінічні дослідж. лік. засобів: Метод. рекомендації/ За ред. чл.-кор. АМН України О.В. Стефанова. – К., 2001. – С. 528. 5. *Гройсман С.Д.* О влиянии атропина на стрессорные поражения слизистой

оболочки желудка у крыс / С.Д. Гройсман, Т.Г. Каревина // Библ. указ. ВИНТИ. Деп. рукопись №. 452/79 – 1979. – № 12. – С. 131. 6. *Борисов С.И.* Отримання та характеристика препарату ядер лімфоцитів тимуса і селезінки щурів / С.И. Борисов, І.І. Гринюк, В.А. Ковальова, О.М. Птиця // Вісник Київського університету імені Тараса Шевченка. – 1999. - №1 – С.12-14. 7. *Kates M.* Techniques of lipidology. Isolation, analysis and identification of lipids. – Amsterdam, Elsevier, 1986. – 464 p. 8. *Синяк К.М.* Метод приготовления липидов крови для газохроматографического исследования / К.М. Синяк, М.Я. Оргель, В.И. Крук // Лабораторное дело, 1976. – № 1 – С. 37-41. 9. *Brock T. G.* 3rd and Peters-Golden M. Localization of 5-lipoxygenase to the nucleus of unstimulated rat basophilic leukemia cells / T. G. Brock, R. Paine // J. Biol. Chem., 1994. – Vol. 269. – P. 22059-22066. 10. *Spencer A. G.* Subcellular localization of prostaglandin endoperoxide H synthases-1 and -2 by immunoelectron microscopy / A. G. Spencer, J. W. Woods, T. Arakawa [et al.] // J. Biol. Chem., 1998. – Vol. 273. – P. 9886-9893. 11. *Funk C. D.* Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology / C. D. Funk // Science, 2001. – Vol. 294. – P. 1871-1875. 12. *Kliwer S.A.* A prostaglandin J2 metabolite binds peroxisome proliferator-activated receptor gamma and promotes adipocyte differentiation / S.A. Kliwer, J.M. Lenhard, T.M. Willson [et al.] // Cell, 1995. – Vol. 83. – P. 813-819. 13. *Michalik L.* Peroxisome proliferator-activated receptors: three isotypes for a multitude of functions / L. Michalik and W. Wahli // Curr. Opin. Biotechnol., 1999. – Vol. 10. – P. 564-570.

## ЖИРНОКИСЛОТНЫЙ СОСТАВ ЯДЕРНОЙ ФРАКЦИИ КЛЕТОК СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ЯЗВООБРАЗОВАНИИ

*В. А. Ковалёва, Я. А. Руденко, А. Г. Вишневецкая, О. О. Моргаченко, А. А. Сергийчук, Л. И. Остапченко*

**Резюме.** В ядерной фракции клеток слизистой оболочки желудка выявлено и идентифицировано 16 жирных кислот. При экспериментальной язве желудка в ядерной фракции наблюдается снижение содержания всех исследуемых насыщенных жирных кислот, за исключением пальмитиновой кислоты. Отмечены разнонаправленные изменения содержания арахидоновой кислоты при действии этанола и “иммобилизационного” стресса.

**Ключевые слова:** язва желудка, ядерная фракция, жирные кислоты

## THE CONTENT OF FATTY ACIDS IN NUCLEAR FRACTION OF GASTRIC MUCOSAL CELLS UNDER EXPERIMENTAL ULCERATION

*V. A. Kovalyova, Ya. O. Rudenko, A. G. Vishnevskaya, O. O. Morgachenko, A. A. Sergiychuk, L. I. Ostapchenko*

**Abstract.** Sixteen fatty acids were determined and identified in nuclear fraction of gastric mucosal cells. Under the experimental ulceration the content of fatty acids was decreased in a nucleus, except for palmitic acid. It was shown that ethanol and “immobilization” stress had different influence on the level of arachidonic acid.

**Key words:** stomach ulcer, nuclear fraction, fatty acids.

**Taras Shevchenko National University (Kyiv)**

*Clin. and experim. pathol. - 2009. - Vol. 8, №3. - P.31-33.*

*Надійшла до редакції 20.09.2009*

*Рецензент – доц. Н. П. Григор'єва*

*© В. А. Ковальова, Я. О. Руденко, А. Г. Вишневецка, О. О. Моргаченко, А. А. Сергийчук, Л. И. Остапченко, 2009*

УДК 616.21-002.1-053.2-07

С. А. Левицька

Буковинський державний медичний  
університет, м. ЧернівціПРОБЛЕМА ГІПЕРДІАГНОСТИКИ  
ГНІЙНОГО СИНУЇТУ В ДІТЕЙ**Ключові слова:** гнійний синусит,  
діти, діагностика.**Резюме.** Діагностична значимість клінічних показників та результатів рентгенологічного дослідження вивчена у 288 дітей, які поступили на лікування до ЛОР-відділення з приводу гнійного синуситу. Встановлено, що використання переважно клінічних показників для діагностики гнійного синуситу супроводжується високою частотою хибнопозитивних результатів та призводить до гіпердіагностики гнійного синуситу в дітей. Використання рентгенологічного методу дослідження дозволяє підвищити ефективність діагностики гнійного синуситу до 86,2%.**Вступ**

Проблема діагностики гнійного синуситу (ГС) в дітей не втратила своєї актуальності, оскільки й досі не існує єдиного й універсального методу, що дозволяв би встановити правильний діагноз ГС. Наразі діагностика Тому ГС в дітей базується на збиранні скарг, вивченні анамнезу, дослідженні численних клінічних показників та аналізі результатів додаткових методів обстеження [1].

Першою ланкою надання медичної допомоги дитині з підозрою на ГС є лікар загальної практики, який за основу діагностики використовує здебільшого суб'єктивні клінічні ознаки ГС: скарги на утруднення носового дихання, гнійний нежить, головний біль, підвищення температури тіла [7]. Проте, подібні суб'єктивні симптоми характерні для ряду інших захворювань верхніх дихальних шляхів [5], що може призвести до гіпердіагностики ГС у дітей та необґрунтованого призначення антибіотиків.

Водночас проведення додаткових методів дослідження (рентгенографія або комп'ютерна томографія біляносових синусів) потребує певного оснащення, часу, медичного персоналу та не є повністю безпечним з огляду на опромінення дитини [2].

«Золотим» стандартом діагностики ГС вважається лікувально-діагностична пункція синусів, яка проводиться в педіатричній практиці все рідше з огляду на інвазивність, болючість та можливість нанесення дитині психологічної травми [6].

**Мета дослідження**

Підвищити ефективність діагностики ГС за рахунок визначення діагностичної значимості клінічних показників, результатів рентгенологічного дослідження.

**Матеріал і методи**

Оцінку клінічних показників ГС, діагностичну значимість рентгенологічного дослідження проведено у 288 дітей, які поступили на стаціонарне лікування з приводу ГС. Умови включення у дослідження наступні: клінічні ознаки враження верхньощелепних пазух; відсутність лікування до надходження до стаціонару; проведення в стаціонарі діагностично-лікувальної пункції верхньощелепних пазух. За віком та статтю групи були зіставимі. Як «золотий стандарт» діагностики нами обрано пункцію верхньощелепної пазухи, за результатами якої підтверджували чи спростовували діагноз ГС. Гнійний ексудат при проведенні пункції синусів отримано у 174 дітей (перша група), у 114 дітей (друга група) гною у верхньощелепних синусах не виявлено.

Як показники діагностичної цінності одержаних результатів обстеження вираховувалися чутливість, специфічність, відношення правдоподібності, прогностична цінність позитивного результату [4]. Статистична обробка отриманих результатів проводилася за допомогою програми «БЮСТАТ». Оскільки критерії, що вивчалися, відносилися до якісних, за статистичний критерій обраний  $\chi^2$  [3].

**Обговорення результатів дослідження**

Найчастішими клінічними симптомами в дітей обох груп виявляли утруднення носового дихання (87,9% та 81% у першій та другій групах відповідно), головний біль (62,1% і 57,9%), слизово-гнійні або гнійні виділення з носа (98,3% і 81,6%), підвищення температури тіла (65,6% і 42,1%), гнійні виділення у середньому носовому ході (72,4% і 42,1%), на дні носової порожнини та

Таблиця 1

## Результати оцінки клінічних симптомів ГС серед груп спостереження

Клінічний симптом	Перша група (n=174)	Друга група (n=114)	Статистична обробка
Утруднення носового дихання	153	93	$\chi^2=0,321$ ; $v=1$ ; $p=0,571$
Головний біль	108	66	$\chi^2=0,0038$ ; $v=1$ ; $p=0,845$
Слизово-гнійні чи гнійні виділення з носу	171*	93*	$\chi^2=6,336$ ; $v=1$ ; $p=0,012$
Підвищення температури тіла	114*	48*	$\chi^2=4,206$ ; $v=1$ ; $p=0,040$
Гнійні виділення в середньому носовому ході	126*	48*	$\chi^2=7,597$ ; $v=1$ ; $p=0,006$
Гнійні виділення на дні носової порожнини та в носоглотці	159*	36*	$\chi^2=34,865$ ; $v=1$ ; $p=0,000$
Болючість при пальпації та перкусії передніх стінок БНП	76*	24*	$\chi^2=15,560$ ; $v=1$ ; $p=0,000$

Примітка. \* - відмінності в розподілі показника вірогідні.

Таблиця 2

## Показники діагностичної цінності клінічних тестів у виявленні ГС

№ пп	Тест	Se	Sp	RR+
1.	Утруднення носового дихання	87,9 %	18,4%	1,1
2.	Головний біль	62,1%	42,1%	1,1
3.	Гнійний нежить	98,3%	20%	1,2
4.	Вологий кашель	94,8%	18,4%	1,2
5.	Підвищення температури тіла	65,5%	57,9%	1,6
6.	Гіперемія та набряк слизової оболонки носової порожнини	61,5%	60,0%	1,1
7.	Гнійні виділення на дні носової порожнини та в носоглотці	72,4%	57,9%	2,8
8.	Гнійні виділення в середньому носовому ході	91,4%	68,4%	1,7
10.	Болючість при пальпації та перкусії стінок вражених синусів	20,7%	78,9%	1,0

Примітка. Se - чутливість тесту, Sp - специфічність тесту, RR+ - відношення правдоподібності

Таблиця 3

## Діагностична значимість клінічних показників

Критерій	Se	Sp	RR+	PC	PL
Суб'єктивні клінічні критерії	98,9%	17,5%	1,2	1,9	65,0%
Об'єктивні клінічні критерії	47,1%	63,2%	1,3	2,5	71,4%
Рентгенологічні ознаки синуситу	96,6%	60,5%	2,5	6,3	86,2%

Примітка. Se - чутливість тесту, Sp - специфічність тесту, RR+ - відношення правдоподібності, PC – посттестові шанси, PL – посттестова ймовірність

в носоглотці (91,4% і 31,6%), а також болючість при пальпації та перкусії передніх стінок верхньощелепних пазух (43,7% і 21,1%) (табл. 1).

Більшість клінічних тестів при порівнянні з обраним «золотим стандартом» показали високу чутливість, проте низьку специфічність (табл. 2). Це свідчить про те, що частота хибнопозитивних результатів є досить високою, отже, значна частка пацієнтів із відсутнім ГС матиме наведені ознаки дослідження.

При паралельному використанні для діагностики ГС суб'єктивних клінічних критеріїв (утруднення носового дихання, головний біль, підвищення температури тіла) загальна чутливість тестів становила 98,9%, специфічність – 17,5%, прогностична цінність позитивного результату тестів сягала 64,7%. При включенні в процес ді-

агностичного пошуку оцінки об'єктивних клінічних критеріїв (гнійні виділення в середньому носовому ході, на дні порожнини носа та в носоглотці, біль при пальпації та перкусії передніх стінок синусів) ймовірність вірної діагностики ГС становить 71,4%.

Таким чином, якщо обмежити діагностичний пошук тільки оцінкою клінічних показників, майже 80-20% пацієнтів буде помилково виставлений діагноз ГС.

Зниження пневматизації верхньощелепних пазух під час рентгенологічного обстеження виявлене у 168 хворих першої та 45 дітей другої клінічної групи ( $\chi^2=35,928$ ;  $n=1$ ;  $p=0,000$ ). Рентгенологічне дослідження виявилось високочутливим тестом (чутливість - 96,6%), але специфічність тесту сягала лише 60,5%.

Констеляція наявності наведених клінічних діагностичних ознак із позитивними результатами підвищувала вірогідність захворювання до 71,4%; а за умови зазначених змін при рентгенологічному дослідженні ймовірність захворювання сягала 86,2% (табл. 3).

### Висновки

1. Більшість суб'єктивних клінічних критеріїв, які зазвичай використовуються в діагностиці ГС у дітей лікарями загальної практики, виявилися високочутливими і мало специфічними. Використання таких показників дає високу частоту хибно позитивних результатів та призводить до гіпердіагностики ГС у дітей.

2. Використання рентгенологічного методу дослідження дозволяє підвищити ймовірність вірної діагностики ГС до 86,2%.

### Перспективи подальших досліджень

Подальше вдосконалення діагностики ГС у дітей дозволить покращити якість лікування, зменшити відсоток інвазійних втручань, знизити кількість риногенних ускладнень.

**Література.** 1. Григорьева Н.В. Возможности беспункционного лечения острого гнойного гайморита / Н.В.Григорьева // Вест. оториноларингол. – 2003. - №2. – С.38-40. 2. Крюков А.И. Лечебно-диагностическая тактика при остром синусите / А.И.Крюков, А.А.Сединкин, Т.А.Алексян // Вестн. оториноларингол. – 2002. - №5. – С.51-56. 3. Стентон Г. Медико-биологическая статистика / Гланц Стентон; пер. с англ. Ю.А.Данилова. – М.: «Практика», 1999. – 459 с. 4. Флетчер Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. / Р.Флетчер, С.Флетчер, Э.Вагнер; пер. с англ. Ю.Б.Шевелева. – М.МедиаСфера, 3-е изд., 2004. – 352 с. 5. Шиленкова В.В. Синус-катетер ЯМИК в терапии синуситов у детей / В.В.Шиленкова, В.С.Козлов, Л.Л.Державина,

А.А.Шиленков // Российская ринология. – 2003. - №3. – С.7-13. 6. Brook I. Медикаментозное лечение острого бактериального синусита. Рекомендации клинического консультативного комитета з синуситу в дітей і дорослих / I.Brook, W.M.Gooch, S.G.Jenkins // Медицина світу. – Том XIII, число 1. – Липень, 2002. – С.1-9. 7. Chlabicz S. Respiratory tract infections: diagnosis and use of antibiotics by family physicians in north-eastern Poland / S.Chlabicz, A.Malgorzata-Oltarzewska, B.Pytel-Krolczuk // Int J Antimicrob Agents. – 2004. – Vol. 23, №5. – P.446-450.

### ПРОБЛЕМА ГИПЕРДИАГНОСТИКИ ГНОЙНОГО СИНУИТА У ДЕТЕЙ

С. А. Левицкая

**Резюме.** Диагностическая значимость клинических показателей и результатов рентгенологического исследования были изучены у 288 детей, которые поступили на лечение в ЛОР-отделение по поводу гнойного синусита. Установлено, что использование только клинических показателей для диагностики гнойного синусита дает высокую частоту ложно положительных результатов и приводит к гипердиагностике гнойного синусита у детей. Использование рентгенологического метода исследования позволяет повысить эффективность диагностики гнойного синусита до 86,2%.

**Ключевые слова:** гнойный синусит, дети, диагностика.

### THE PROBLEM OF THE HYPERDIAGNOSTICS OF PURULENT SINUSITIS IN CHILDREN

S. A. Levytska

**Abstract.** The diagnostic magnitude of the clinic criteria and X-rays examination results were carried out in 288 children directed to the ENT-department due to the purulent sinusitis. It was established that using only clinic criteria for the sinusitis diagnostics leads to the high frequency of false-positive result and to the hyperdiagnostics of sinusitis. Using X-ray examination allows to improve the effectiveness of diagnostics up to the 86,2%.

**Key words:** purulent sinusitis, children, diagnostics.

**Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)**

*Clin. and experim. pathol.* - 2009. - Vol.8, №3. - P.34-36.

Надійшла до редакції 20.09.2009

Рецензент – проф. О. К. Колоскова

© С. А. Левицька, 2009

**О. М. Леньков**  
**С. С. Ткачук**

Буковинський державний медичний  
університет, м. Чернівці

## ВПЛИВ ДВОБІЧНОЇ КАРОТИДНОЇ ІШЕМІЇ-РЕПЕРФУЗІЇ НА ВМІСТ ПРОДУКТІВ ОКИСНЮВАЛЬНОЇ МОДИФІКАЦІЇ БІЛКІВ У КОРІ ГОЛОВНОГО МОЗКУ І ГІПОКАМПИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ В САМЦІВ-ЩУРІВ

**Ключові слова:** двобічна каротидна ішемія-реперфузія, головний мозок, стрептозотоцин, цукровий діабет, окиснювальна модифікація білків.

**Резюме.** Досліджено вплив двобічної каротидної ішемії-реперфузії головного мозку на вміст продуктів окиснювальної модифікації білків у корі лобової частки та різних зонах гіпокампа при стрептозотоцин-індукованому цукровому діабеті в самців щурів. Встановлено, що діабет знижує вміст нейтральних та основних продуктів, або тільки останніх в усіх досліджуваних структурах. Ішемічно-реперфузійне пошкодження на тлі цукрового діабету спричиняє зростання вмісту продуктів окиснювальної модифікації білків основного характеру лише в корі лобової частки.

### Вступ

Серцево-судинні захворювання та цукровий діабет (ЦД) посідають перші позиції в структурі загальної смертності в усьому світі. Крім того, цукровий діабет може слугувати фоновим станом для розвитку цереброваскулярної патології, яка за таких грубих порушень метаболізму перебігає тяжче [1,9]. Ішемічний інсульт і такі ускладнення цукрового діабету, як гіпоглікемічні, кетоацидотичні та гіпоглікемічні коми призводять до ішемії головного мозку з подальшою його реперфузією. Це спричиняє розвиток патологічного процесу, який, з одного боку, проявляється явищами нейрональної пластичності, а з іншого – завжди супроводжується значними порушеннями трофіки, енергетичного та метаболічного балансу клітин, що врешті-решт призводить до нейрональної загибелі [2,11]. У механізмі розвитку ішемічно-реперфузійного пошкодження головного мозку важливу роль відіграє оксидантний стрес, що позначається на різних клітинних структурах і видах обміну [2,8,11]. Одним із результатів його впливу є окиснювальна модифікація білків (ОМБ), важливість вивчення якої не викликає сумнівів, якщо взяти до уваги значення протеїнів, що виконують структурні, регуляторні, рецепторні, каталітичні та інші функції [4,5,11,12].

Нині накопичено певний об'єм наукової інформації щодо показників ОМБ при ішемічно-реперфузійних пошкодженнях мозку [7,10,11], а також при цукровому діабеті [6,7,13]. Проте, аналізуючи літературу з даної проблеми, ми не знайшли даних

стосовно таких порушень за умов поєднаної дії цукрового діабету та ішемії-реперфузії головного мозку у філогенетично різних кіркових структурах, що підтверджує актуальність нашої роботи.

### Мета дослідження

Дослідити вплив двобічної каротидної ішемії-реперфузії при цукровому діабеті на показники окиснювальної модифікації білків у корі головного мозку та окремих полях гіпокампа самців-щурів.

### Матеріал і методи

У дослідженні використані 44 самці білих нелінійних щурів чотирьох груп: контрольні тварини, щури, яким виконано двобічну каротидну ішемію-реперфузію (ДКІР), щури з ЦД і щури з ЦД, яким виконано ДКІР.

Для моделювання ЦД одноразово внутрішньоочеревинно вводили стрептозотоцин (Sigma, Aldrich) у дозі 60 мг/кг самцям щурів віком 2 місяці. Тривалість діабету – три місяці. Для виконання ДКІР під внутрішньоочеревинним наркозом (каліпсол, 75 мг/кг) переднім середнім шийним доступом виділяли обидві загальні сонні артерії, на які накладали кліпси. Через 20 хвилин кліпси знімали для реперфузії упродовж 1 години. Забій тварин здійснювали декапітацією під каліпсоловим наркозом. Головний мозок одразу фіксували в рідкому азоті. Далі, користуючись атласом стереотаксичних координат [14], забирали для дослідження кору лобової частки (КЛЧ) та поля СА1, СА2 і СА3 гіпокампа. У гомогенатах

вказаних структур визначали вміст альдегідо- та кетоніпохідних ОМБ нейтрального і основного характеру [3].

Нормальність розподілу отриманих даних перевіряли за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Вірогідність різниці між середньоарифметичними виборок оцінювали за t-критерієм Стюдента. Критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез приймали рівним 0,05.

Усі дослідження проводилися з дотриманням Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, яких використовують в експериментах та інших наукових цілях, від 18.03.1986 р.

### Обговорення результатів дослідження

Результати дослідження представлені в таблиці.

У КЛЧ тварин, яким виконана ДКІР, порівняно з контролем достовірно зріс вміст продуктів ОМБ нейтрального та основного характеру в 1,1 раза, в інших структурах достовірних змін не відбулося.

У полі СА1 і СА3 гіпокампа тварин із тримісячним ЦД порівняно з контролем знизився рівень продуктів ОМБ нейтрального характеру в 1,2 раза. Вміст продуктів ОМБ основного харак-

теру знизився в 1,2 раза в КЛЧ, а в полях СА1, СА2 та СА3 гіпокампа – в 1,3 раза.

У групі тварин із тримісячним ЦД, яким виконано ДКІР, порівняно з групою тримісячного діабету зміни торкнулися лише КЛЧ, де в 1,3 раза зріс рівень продуктів ОМБ основного характеру.

Таким чином, вміст продуктів ОМБ знижується при ЦД в усіх структурах, що може свідчити про відсутність оксидантного стресу в головному мозку за таких умов експерименту. Таке припущення потребує подальшого підтвердження, зокрема, шляхом вивчення вмісту інших сполук, які утворюються в результаті посиленого окиснення. Зміни концентрації продуктів ОМБ лише в корі лобової частки при ДКІР без ЦД та ДКІР на тлі ЦД говорить про те, що в цій ділянці процеси окиснення перебігають найбільш інтенсивно. Однак, на даному етапі неможливо встановити чи зумовлені такі процеси функціональними та біохімічними властивостями кори саме лобової частки. Іншим поясненням може бути й анатомічна специфіка самої експериментальної моделі, за якої максимальні ішемічно-реперфузійні порушення можливі в передніх відділах кори головного мозку.

Таблиця

Вплив ішемії-реперфузії та цукрового діабету на вміст продуктів окиснювальної модифікації білків у корі лобової частки та різних зонах гіпокампа самців-щурів ( $M \pm m$ ,  $n=11$ )

Структура головного мозку	Група спостереження	Вміст альдегідо- та кетоніпохідних ОМБ нейтрального характеру (о.о.г./г білка, 370 нм)	Вміст альдегідо- та кетоніпохідних ОМБ основного характеру (о.о.г./г білка, 430 нм)
Кора лобової частки	Контроль	8,24±0,23	4,11±0,12
	Ішемія-реперфузія	9,14±0,31 $p_1 < 0,05$	4,67±0,15 $p_1 < 0,05$
	Діабет	7,56±0,70	3,42±0,30 $p_1 < 0,05$
	Діабет та ішемія-реперфузія	9,11±0,09	4,42±0,10 $p_2 < 0,05$
Поле СА1	Контроль	9,30±0,28	4,45±0,10
	Ішемія-реперфузія	10,27±0,40	4,67±0,10
	Діабет	7,70±0,71 $p_1 < 0,05$	3,34±0,34 $p_1 < 0,01$
	Діабет та ішемія-реперфузія	8,10±0,31	3,74±0,17
Поле СА2	Контроль	9,02±0,24	4,39±0,12
	Ішемія-реперфузія	9,70±0,23	4,45±0,12
	Діабет	7,69±0,68	3,32±0,35 $p_1 < 0,01$
	Діабет та ішемія-реперфузія	8,16±0,33	3,89±0,16
Поле СА3	Контроль	9,16±0,28	4,34±0,11
	Ішемія-реперфузія	9,33±0,32	4,04±0,14
	Діабет	7,54±0,68 $p_1 < 0,05$	3,30±0,32 $p_1 < 0,01$
	Діабет та ішемія-реперфузія	8,60±0,33	4,15±0,16

Примітка. вірогідність різниці порівняно з:  $p_1$  – контролем,  $p_2$  – діабетом

## Висновки

1. За умов тримісячного цукрового діабету відбувається зниження вмісту продуктів окиснювальної модифікації білків нейтрального та основного характеру в полях CA1 та CA3 гіпокампа та основного характеру – в корі лобової частки й полі CA2 гіпокампа.

2. Вплив двобічної каротидної ішемії-реперфузії на тлі тримісячного цукрового діабету достовірно позначається лише на зростанні вмісту продуктів окиснювальної модифікації білків основного характеру в корі лобової частки.

3. Показники окиснювальної модифікації білків в усіх структурах головного мозку, що вивчалися, реагують на цукровий діабет та двобічну каротидну ішемію-реперфузію односпрямовано або не реагують зовсім.

## Перспективи подальших досліджень

Результати свідчать про доцільність використання нових експериментальних моделей та перспективність подальших досліджень патофізіологічних і патохімічних механізмів ішемічно-реперфузійних пошкоджень структур мозку на тлі цукрового діабету, зокрема, інших продуктів окисидантного стресу.

**Література.** 1. Гусев Е.И. Ишемия головного мозга / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова. – М.: Медицина, 2001. – 328 с. 2. Залежність ступеню пошкодження нейронів гіпокампу від тривалості ішемії мозку та постішемічного періоду / Г.Г. Скибо, Т.М. Коваленко, І.О. Осадченко [та ін.]. // Запорожский мед. журн. – 2002. – Т.13, № 3. – С.21-22. 3. Дубинина Е.Е. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения / Е.Е. Дубинина // Вопросы медицинской химии. – 1995. – Т.41, №1. – С.24-26. 4. Дубинина Е.Е. Окислительная модификация протеинов, ее роль при патологических состояниях / Е.Е. Дубинина, А.В. Пустынина // Укр. біохім. журн. – 2008. – Т.80, №6. – С.5-18. 5. Age-related oxidative protein damages in central nervous system of rats: modulatory role of grape seed extract / Balu M., Purushotham S., Murali G. [et al.] // Intern. J. Devel. Neurosc. – 2005. – Vol.23, №6. – P.501-507. 6. Diabetes induces an impairment in the proteolytic activity against oxidized proteins and a heterogeneous effect in nonenzymatic protein modifications in the cytosol of rat liver and kidney / Portero-Otin M., Pamplona R., Ruiz M.C. [et al.] // Diabetes. – 1999. – №48. – P.2215-2220. 7. Goycheva P. Oxidative stress and its complications in diabetes mellitus / P. Goycheva, V. Gadjeva, B. Popov // Trakia J. Sc. – 2006. – Vol.4, №1. – P.1-8. 8. Ischemia/reperfusion-induced oxidative stress causes structural changes of brain membrane proteins and lipids / Murin R., Drgova A., Kaplan P. [et al.] // Gen. Physiol. Biophys. – 2001. – Vol.20, №4. – P.431-438. 9. Joslin's Diabetes Mellitus / [C.R. Kahn, C.W. Gordon, L.K. George et al.]. – [14th ed.]. – Philadelphia.: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. – 1224p. 10. Role of reactive oxygen species and protein kinase C in ischemic tolerance in the brain / Perz-Pinzon M.A., Dave K.R., Raval A.P. [et al.] // Antioxidants & Redox Signaling. – 2005. – Vol.7, №9-10. – P.1150-1157. 11. Oxidative damage to the endoplasmic

reticulum is implicated in ischemic neuronal cell death / Hayashi T., Saito A., Okuno Sh. [et al.] // J. Cerebral Blood Flow & Metabol. – 2003. – №23. – P.1117-1128. 12. Proteins in human brain cortex are modified by oxidation, glycoxidation, and lipoxidation / Pamplona R., Dalfo E., Ayala V. [et al.] // J. Biol. Chem. – 2005. – Vol.280, №22. – P.21522-21530. 13. Proteasome inhibition in glyoxal-treated fibroblasts and resistance of glycated glucose-6-phosphate dehydrogenase to 20s proteasome degradation in vitro / Bulteau A.L., Verbeke Ph., Petropoulos I. [et al.] // J. Biol. Chem. – 2001. – Vol.276, №49. – P.45662-45668. 14. Sherwood N.M. A stereotaxis atlas of the developing rat brain/ N.M. Sherwood, P.S. Timiras // Berkely – Los Angeles – London: University of California Press, 1970. – 208 p.

## ВЛИЯНИЕ ДВУСТОРОННЕЙ КАРОТИДНОЙ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ НА СОДЕРЖАНИЕ ПРОДУКТОВ ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ МОДИФИКАЦИИ БЕЛКОВ В КОРЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА И ГИППОКАМПЕ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ У САМЦОВ КРЫС

А. М. Ленков, С. С. Ткачук

**Резюме.** Изучено влияние двусторонней каротидной ишемии-реперфузии головного мозга на содержание продуктов окислительной модификации протеинов в коре лобной доли и различных зонах гиппокампа при стрептозототин-индуцированном сахарном диабете у самцов крыс. Установлено, что диабет снижает концентрацию нейтральных и основных продуктов, или только последних во всех изучаемых структурах. Ишемически-реперфузионное повреждение на фоне сахарного диабета вызывает увеличение содержания продуктов окислительной модификации белков основного характера только в коре лобной доли.

**Ключевые слова:** двусторонняя каротидная ишемия-реперфузия, стрептозототин, головной мозг, сахарный диабет, окислительная модификация белков.

## THE INFLUENCE OF BILATERAL CAROTID ISCHEMIA-REPERFUSION ON THE OXIDATIVE PROTEIN MODIFICATION PRODUCTS CONTENT IN BRAIN CORTEX AND HIPPOCAMPUS IN MALE RATS WITH EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS

А. М. Lenkov, S. S. Tkachuk

**Abstract.** The influence of bilateral carotid ischemia-reperfusion on the indices of oxidative protein modification products in forebrain cortex and different hippocampal zones in male rats with streptozotocin-induced diabetes mellitus has been investigated. It has been ascertained that diabetes decreases the content of basic and/or neutral products in all investigated structures. Ischemia-reperfusion damage against a background of diabetes mellitus increases the content of basic products of protein oxidative modification in only forebrain cortex in male rats.

**Key words:** bilateral carotid ischemia-reperfusion, brain, streptozotocin, diabetes mellitus, oxidative protein modification.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2009. - Vol.8, №3. - P.37-39.

Надійшла до редакції 20.09.2009  
Рецензент – проф. В. Ф. Мислицький  
© О. М. Ленков, С. С. Ткачук, 2009



УДК 616.33:612.827-089.85-092.9

Л. Ю. Литовченко

Національний медичний університет  
імені О.О. Богомольця, м. Київ

## ПРОНИКНІСТЬ БІОЛОГІЧНИХ БАР'ЄРІВ ТОВСТОЇ КИШКИ ДЛЯ ЕНДОГЕННИХ НАТИВНИХ ГЛОБУЛІНІВ ЗА УМОВ ПОРУШЕННЯ СИМПАТИЧНОЇ ІННЕРВАЦІЇ

**Ключові слова:** товста кишка, біологічні бар'єри, проникність, ендogenous нативні глобуліни, неонатальна хімічна десимпатизація, гуанетидин.

**Резюме.** Неонатальна хімічна десимпатизація за допомогою гуанетидину призводить до зменшення транспорту ендogenous нативних глобулінів через епітелій товстої кишки в її просвіт. При цьому ендogenous сироваткові глобуліни менше проникають в ендомізію м'язової оболонки кишки, ніж у контролі. Проникність епітеліального бар'єру товстої кишки зменшується істотноше, ніж проникність гемато-паренхіматозних бар'єрів.

### Вступ

Значна поширеність захворювань травного каналу серед дорослого і дитячого населення [1] робить їх вивчення актуальним. Проникність бар'єру слизової оболонки товстої кишки суттєво впливає як на виникнення її захворювань, так і на життєдіяльність організму в цілому. Зокрема, підвищення проникності цього бар'єру може призводити до виникнення харчової алергії [5], запальних захворювань товстої кишки [6] з подальшим розвитком токсичного ураження печінки [15], перитоніту і навіть сепсису [4, 10].

Зміни проникності біологічних бар'єрів товстої кишки можуть виникати під впливом різних чинників [13]. Проникність її бар'єрів істотно підвищується при неспецифічних запальних та імунних ураженнях товстої кишки [1, 6], дії інфекційних агентів [9] та тяжкої хірургічної патології [4, 10], суттєво впливаючи на стан хворих та ефективність лікування [4, 3]. Організм часто реагує на значну травму або тяжкі захворювання підвищенням проникності кишкового бар'єру, що може призводити до ускладнень або погіршення стану хворого [12].

Зниження секреції імуноглобулінів епітелієм може також призводити до інфекційних захворювань травного каналу [7].

Точні механізми регуляції транспорту ендogenous високомолекулярних речовин через зовнішні та внутрішні бар'єри травного каналу на сьогодні мало досліджені [7]. Так, вплив на цей процес симпатичної нервової системи не досліджено, хоча порушення нервової регуляції часто призводять до захворювань системи травлення [11]. Крім того, відомо, що в інших органах (скелетні м'язи, око) нейрогенна дистрофія спричиняє порушення проникності бар'єрів [2].

### Мета дослідження

Вивчити зміни проникності біологічних бар'єрів для ендogenous нативних глобулінів при порушенні симпатичної іннервації товстої кишки щурів.

### Матеріал і методи

Досліди поставлені на 60 білих щурах лінії Вістар, які дуже чутливі до гуанетидину [8]. Порушення симпатичної іннервації моделювали шляхом щоденного підшкірного введення ізобарину (гуанетидину) фірми «Пліва» (Болгарія) у добовій дозі 20 мг/кг протягом перших 30 днів після народження. Такий режим введення гуанетидину призводить до руйнування 99,5% нейронів у симпатичних гангліях і з віком кількість клітин не відновлюється [8].

Було проведено 20 серій дослідів. Кожна серія включала 3 тварини: інтактну, десимпатизовану та контроль на введення речовин (щоденно підшкірно вводили фізіологічний розчин у добовій дозі 0,01 мл/г протягом перших 30 днів після народження). Усі тварини в серії були одного віку і статі. Вік тварин становив не менше 3 місяців (статеве зрілі). Тварин однієї серії забивали натще (не менше ніж через 15 годин після останнього годування) під ефірним наркозом шляхом декапітації. Потім максимально швидко вирізали шматочки товстої кишки, заморожували їх у рідкому азоті (при необхідності в ньому ж зберігали) і різали в кріостаті. Для мікроскопічних методів дослідження виготовляли гістологічні зрізи на заморожуючому мікротомі МЗ-2. Зрізи фіксували спиртом, фарбували і вивчали в той же день. Для світлової мікроскопії та мікрофотографії препаратів був використаний люмінесцентний мікроскоп МЛ-2 ("Ломо", Росія).

Проникність бар'єрів товстої кишки для ендогенних нативних глобулінів досліджували методом прямої гістоімунофлуоресценції за Кунсом [14] з усіма необхідними контролями із застосуванням препаратів флуоресцентних (мічених флуоресцеїну ізотіоціанатом (ФІТЦ)) антитіл проти глобулінів сироватки щурів виробництва НДІ ім. М.Ф. Гамалії (Москва, Росія). Для ідентифікації гістологічних структур зрізи товстої кишки після флуоресцентного дослідження вивчали за допомогою фазово-контрастної мікроскопії, а при необхідності дофарбовували гематоксиліном - еозином.

### Обговорення результатів дослідження

У товстій кишці всіх контрольних тварин (інтактні тварини, контроль на введення речовин) ендогенні нативні глобуліни виявляються у складі плазми крові, що міститься в судинах, та в цитоплазмі деяких ендотеліоцитів. Специфічна яскрава флуоресценція їх спостерігається у волокнах сполучної тканини кишкових крипт та власної пластинки слизової оболонки товстої кишки, а також у цитоплазмі лімфоцитів, розміщених поодинокі або у вигляді невеликих груп. Білки сироватки крові скрізь проникають до базальної поверхні клітин кишкового епітелію. Інколи вони виявляються й у цитоплазмі частини ентероцитів. Місцями флуоресценція виявляється у тонкому шарі білків на апікальній поверхні епітелію або в грудочках слизу. У цитоплазмі келехоподібних клітин глобуліни відсутні.

Ендогенні сироваткові глобуліни можуть проникати із судин в ендомізій м'язової оболонки кишки і місцями виявляються в його волокнах. Вони добре проходять у сполучну тканину серозної оболонки, а також виявляються в цитоплазмі частини клітин мезотелію. Така картина розподілу аутогенних нативних глобулінів спостерігалась у всіх досліджених контрольних тварин (100% випадків).

Таким чином, в нормі ендогенні сироваткові глобуліни в стінці товстої кишки можуть досить вільно виходити з судин і поширюватись у міжклітинних проміжках та вздовж волокон сполучної тканини. З цього можна зробити висновок, що внутрішній (гісто-гематичний) бар'єр, який утворений стінками капілярів, у стінці товстої кишки не є ізолюючим і легко пропускає глобулярні білки плазми крові. Але через зовнішній бар'єр, утворений епітелієм кишки, транспорт макромолекул значно менший і більш вибіркового. Крім того, він суттєво залежить від функціонального стану товстої кишки, а також окремих клітин її стінки. Епітеліоцити можуть захоплювати глобу-

ліни крові і транспортувати їх у порожнину кишки. Такий транспорт описаний для секреторних імуноглобулінів А та імуноглобулінів М. Розподіл сироваткових білків у стінці товстої кишки інтактних тварин у наших дослідах відповідає раніше опублікованим даним Горбаня В.О. [2] про проникність бар'єрів товстої кишки для ендогенних та ксеногенних білків.

При неонатальній хімічній десимпатизації ендогенні нативні глобуліни виявляються у складі плазми крові, що міститься в судинах, та в цитоплазмі деяких ендотеліоцитів. У товстій кишці десимпатизованих щурів добре виражені всі шари стінки. Кількість сполучної тканини у власній пластинці слизової оболонки кишки зменшена. Специфічна помірна флуоресценція спостерігається у волокнах сполучної тканини кишкових крипт та власної пластинки слизової оболонки товстої кишки, а також у цитоплазмі лімфоцитів, розміщених поодинокі або у вигляді невеликих груп. Білки сироватки крові скрізь проникають до базальної поверхні клітин епітелію слизової оболонки товстої кишки. У цитоплазмі ентероцитів специфічне світіння відсутнє. У цитоплазмі келехоподібних клітин глобуліни не виявляються.

М'язова оболонка товстої кишки дещо потоншена. Ендогенні сироваткові глобуліни менше проникають із судин в ендомізій м'язової оболонки кишки, ніж у контролі, і місцями виявляються у його волокнах у вигляді грудочок. Вони добре проходять у сполучну тканину серозної оболонки, а також виявляються у цитоплазмі частини клітин мезотелію.

Така картина розподілу аутогенних нативних глобулінів спостерігалась у всіх досліджених десимпатизованих тварин (100% випадків).

Механізм змін проникності епітеліального бар'єру тонкої кишки для ендогенних глобулінів при неонатальній хімічній десимпатизації на сьогоднішній день вивчено недостатньо. Окрім порушення трофічної функції симпатичних нервів, одним із механізмів, що вплинув на зміни будови стінки кишки, може бути «феномен розріджування судин» при неонатальній хімічній десимпатизації [8], який призводить до порушення кровопостачання тканин внаслідок зменшення кількості судин мікроциркуляторного русла на одиницю маси тканини. Також може мати значення переважання парасимпатичних впливів і збільшення чутливості денервованого епітелію до адренергічних впливів та зростання концентрації катехоламінів у крові при десимпатизації [8]. Однак, який з цих механізмів провідний та у якому співвідношенні вони впливають на стінку шлунка на сьогодні не відомо і потребує подальшого вивчення.

Суттєве зменшення проникності епітелію слизової оболонки товстої кишки до аутогенних нативних глобулінів потребує подальшого вивчення для з'ясування механізмів його виникнення та наслідків таких змін проникності бар'єру для організму.

### Висновки

1. Неонатальна хімічна десимпатизація призводить до зменшення проникності епітелію товстої кишки для ендогенних нативних глобулінів.

2. Спостерігається невелике зменшення транспортної функції бар'єру товстої кишки.

3. При порушеннях вегетативної іннервації проникність епітеліального бар'єру слизової оболонки товстої кишки порушується більше, ніж проникність гемато-паренхіматозних бар'єрів м'язової й серозної оболонок.

4. Зміни проникності бар'єрів при порушеннях симпатичної іннервації найбільші у слизовій оболонці, найменші – у серозній.

### Перспективи подальших досліджень

Буде продовжено вивчення симпатичних впливів на бар'єрну функцію стінки товстої кишки.

**Література** 1.Белоусов Ю. В. Хронічний неспецифічний невіразковий коліт – найчастіше захворювання кишечника у дітей / Ю. В.Белоусов, О. Ю.Белоусова // Сучасні пробл. клін. педіатрії: матеріали III конгр. педіатрів України. - К., 2006. - С. 114-115. 2.Горбань В. А. Проницаемость биологических барьеров для сывороточных белков и ее нарушения при нейрогенной дистрофии и аутоаллергии (экспериментальное исследование): дис. ... докт. мед. наук: 14.00.16 / Горбань Владислав Александрович. - К., 1988. - 463 с. 3.Гусак І. В. Корекція ендотоксикозу у хворих на гостру непрохідність кишківника / І. В.Гусак, Ю. В.Іванова, О. Ю.Гай // Харківська хірургічна школа. – 2007. – № 4. – С. 60 – 63. 4.Жданов С. М. Дослідження впливу пробіотиків на мікрофлору кишечника при моделюванні гострої тонкокишкової непрохідності. / С. М.Жданов //Актуальні проблеми сучасної медицини. – Полтава, 2007. - Т.7, Вип. 3-4 (19-20). - С. 251-253. 5.Иллек Я.Ю. Атопический дерматит у детей раннего возраста. / Я. Ю.Иллек, Г. А.Зайцева, А. В.Галанина – Киров, 2007. – 124 с. 6.Носова И. А. Болезнь Крона – проблемы и современные подходы к лечению / И. А.Носова // Проблемы військової охорони здоров'я. – Київ, 2006. - С. 593-597. 7.Парфенов А. И. Барьерная функция желудочно-кишечного тракта / А. И.Парфенов, Н. И.Екисенина, В. К.Мазо [и др.] // Тер. архив. – 2000. – №2. – С. 64-66. 8.Родионов И. М. Иммунологическая и химическая десимпатизация. / И. М.Родионов, В. Н.Ярыгин, А. А.Мухаммедов – М.: Наука, 1988. – 149 с. 9.Степанов Ю. М. Стан імунорегуляції у хворих на кандидоз товстої кишки / Ю. М.Степанов,

О. М.Власова // Гастроентерологія. – Дніпропетровськ, 2007. – Вип.38. – С. 435-441. 10.Хижняк А. А. Всасывательная функция тонкой кишки в раннем послеоперационном периоде у лиц с острой абдоминальной патологией / А. А.Хижняк, Е. Ю.Гай // Экспериментальна і клінічна медицина – 2007. – № 2. – С. 29–32 11.Ющенко Л. О. Особливості клінічного перебігу та механізми формування функціональної диспепсії у підлітків: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.10 / Л. О. Ющенко – Одеса, 2008. – 23 с. 12.Ammori B.J. Early increase in intestinal permeability in patients with severe acute pancreatitis: correlation with endotoxemia, organ failure, and mortality / B.J.Ammori, P.C.Leeder, R.F.King [et other] // J Gastrointest Surg. – 1999. – №3. – P. 252-262. 13.Bjarnason I. Intestinal permeability: an overview / I.Bjarnason, A.MacPherson, D.Hollander // Gastroenterology. – 1995. – Vol.108. ? P. 1566-1581. 14.A.H.Coons Fluorescent antibody methods / A.H.Coons // Danielli J. General cytochemical methods. – New York: Acad. Press, 1958. – P.399-422. 15.Parlesak A. Increased intestinal permeability to macromolecules and endotoxemia in patients with chronic alcohol abuse in different stages of alcohol-induced liver disease / A.Parlesak, C.Schafer, T.Schutz [et other] // J Hepatol. – 2000. – Vol. 32, №5. – P. 742-747.

### ПРОНИЦАЕМОСТЬ БИОЛОГИЧЕСКИХ БАРЬЕРОВ ТОЛСТОЙ КИШКИ ДЛЯ ЭНДОГЕННЫХ НАТИВНЫХ ГЛОБУЛИНОВ ПРИ НАРУШЕНИИ СИМПАТИЧЕСКОЙ ИННЕРВАЦИИ

Л. Ю. Литовченко

**Резюме.** Неонатальная химическая десимпатизация с помощью гуанетидина приводит к уменьшению транспорта эндогенных нативных глобулинов через эпителий толстой кишки в ее просвет. При этом эндогенные сывороточные глобулины меньше проникают в эндомизий мышечной оболочки кишки, чем в контроле. Проницаемость эпителиального барьера толстой кишки уменьшается сильнее, чем проницаемость гемато-паренхиматозных барьеров.

**Ключевые слова:** толстая кишка, биологические барьеры, проницаемость, эндогенные нативные глобулины, неонатальная химическая десимпатизация, гуанетидин.

### THE PERMEABILITY OF COLON BARRIERS TO NATIVE ENDOGENIC GLOBULINS UNDER CONDITIONS OF NEONATAL CHEMICAL SYMPATHECTOMY

L. Yu. Litovchenko

**Abstract.** The transport of native endogenous globulins through the colon mucosa epithelium is diminishing after neonatal chemical sympathectomy. Endogenous globulins penetrate less in endomysium of muscular shell of the bowel. Permeability of epithelial mucosal barrier of colon diminishes more than permeability of hemoparenchymal barriers.

**Key words:** colon, biologic barriers, permeability, endogenous native globulins, chemical sympathectomy.

Bogomolets National Medical University (Kyiv)

Clin. and experim. pathol.- 2009.- Vol.8, №3.-P.40-42.

Надійшла до редакції 20.09.2009

Рецензент – проф. О. І. Фєдіє

© Л. Ю. Литовченко, 2009

УДК 591.481.3. - 019]: 599.

**Ю. В. Ломакіна**  
**Н. В. Черновська**

Буковинський державний медичний  
 університет, м. Чернівці

## КОРЕКЦІЯ МЕЛАТОНІНОМ СТРЕС-ІНДУКОВАНИХ МІКРО– ТА УЛЬТРАМІКРОСКОПІЧНИХ ЗМІН ЕПІФІЗА МОЗКУ СТАРИХ ЩУРІВ ЗА УМОВ ПОСТІЙНОГО ОСВІТЛЕННЯ

**Ключові слова:** шишкоподібна залоза, мелатонін, мікро- та ультрамікроскопічна будова, гіпофункція шишкоподібної залози, старі щури.

**Резюме.** Робота виконана з метою визначення особливостей порушень морфологічної структури пінеалоцитів щурів, які перебували за тривалого світлового режиму та іммобілізаційного стресу. Встановлено, що в умовах цілодобового постійного освітлення мікро- та ультрамікроскопічна організація пінеалоцитів свідчить про виражені порушення реактивного характеру. Зокрема, кількість темних пінеалоцитів при гіпофункції шишкоподібної залози збільшується удвічі порівняно із контрольною групою тварин. Субмікроскопічні зміни характеризують пригнічення функціональної активності епіфіза мозку. У стресованих щурів на фоні гіпофункції шишкоподібної залози кількість світлих клітин ще прогресивно зменшується із перевагою темних, що підтверджується на електронномікроскопічному рівні. Ін'єкції мелатоніну сприяли покращанню функціональної активності пінеалоцитів.

### Вступ

Шишкоподібна залоза, як ендокринний орган у структурі мозку, відіграє особливу роль у формуванні адаптивних реакцій, регулює цілу низку життєво важливих процесів [4]. Ця регуляція є циклічною, тому, на думку багатьох дослідників, шишкоподібна залоза є регулятором “біологічного годинника” в організмі [5, 8]. На даний час активно проводяться фізіологічні та морфологічні дослідження шишкоподібної залози в старіючих організмах, оцінюється значення мелатоніну в профілактиці старіння та як антистресового чинника. Продемонстровано, що старіння супроводжується недостатністю функції шишкоподібної залози, а застосування екзогенного мелатоніну може зберегти гомеостаз із віком і продовжити тривалість життя шляхом корекції біологічного годинника до синхронізації з навколишнім середовищем, захоплення вільних радикалів, модулювання нейроендокринної системи, покращання імунітету, що запобігає пошкодженню ядерної ДНК [3, 7]. Значний спектр властивостей мелатоніну дозволяє широко застосовувати його в клінічній та геріатричній практиці. Епіфізектомія, або пригнічення функції шишкоподібної залози, зменшують тривалість життя тварин, знижують реактивність організму до впливу стресових чинни-

ків, тоді як уведення щурам екзогенного мелатоніну та пептидних препаратів шишкоподібної залози подовжує її та підвищує реактивність організму [1, 2, 6, 9, 11].

### Мета дослідження

Вивчити антистресову активність мелатоніну на відновлення морфологічних та ультраструктурних змін пінеалоцитів шишкоподібної залози у старих щурів, яких утримували при зміненому фотоперіоді та одногодинному іммобілізаційному стресі.

### Матеріал і методи

Досліди виконано на 24 старих (20-24 міс.) нелінійних щурах-самцях масою 300±10г. Упродовж одного місяця до початку та впродовж експерименту тварин утримували у віварії за умов сталої температури (18-21°C), вологості повітря (50-55%) в окремих клітках з вільним доступом до води та їжі. Іммобілізаційний стрес моделювали шляхом утримання тварин упродовж 1 год у пластикових клітках-пеналах. Гіпофункцію шишкоподібної залози моделювали шляхом утримання тварин упродовж семи діб при повному освітленні 500 Лк. За 24 години до експерименту тварин утримували без їжі з вільним доступом до води.

Тварин поділяли на чотири групи, по шість щурів у групі: першу складали контрольні тварини, які перебували сім діб за умов стандартного світлового режиму – LD (світло з 08.00 до 20.00 год, освітленість люмінесцентними лампами на рівні кліток 500 Лк; другу складали тварини, які перебували 7 діб за умов постійного освітлення – LL (цілодобова світлова експозиція); у третій – щурів утримували при ідентичному освітленні сім діб та моделювали 1-годинний іммобілізаційний стрес на 8-у добу; у четвертій – при тому ж освітленні впродовж трьох діб, починаючи з 5-ї доби, вводили мелатонін (виробництво SIGMA, США) у дозі 2,5 мг/кг внутрішньоочередово на ізотонічному розчині натрію хлориду, розведеному на етиловому спирті та фізіологічному розчині.

Декапітацію тваринам проводили о 14.00 год під легким ефірним наркозом згідно з положеннями «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях» (Страсбург, 1986).

Для гістологічних досліджень шматочки тканини фіксували впродовж 48 годин у 10% розчині нейтрального забуференого формаліну, після чого проводили процедуру зневоднювання у висхідній батареї спиртів та парафінову заливку при температурі 56°C. На парафінових зрізах виконували методику забарвлення гематоксиліном і еозином [12].

Документацію морфологічних змін здійснювали з отриманням цифрових копій оптичного зображення ділянок мікроскопічних препаратів за допомогою цифрового фотоапарата Olympus C740UZ та мікроскопа ЛЮМAM-8.

Кількісний аналіз цифрових зображень виконували за допомогою ліцензійної копії комп'ютерної програми ВидеоТест – Размер 5.0 (Санкт-Петербург, Росія, 2000). Різницю в середніх тенденціях між групами дослідження, враховуючи нормальний розподіл даних (за критерієм

Shapiro-Wilk), оцінювали за допомогою параметричного критерію Стьюдента (непарний для незалежних вибірок, двобічний). Враховуючи малий об'єм порівнюваних вибірок, для надійності висновків додатково застосували непараметричний критерій Mann-Whitney, який давав значення вірогідності, близькі до критерію Стьюдента.

Для електронно-мікроскопічного дослідження шишкоподібної залози забір матеріалу проводили згідно з загальноприйнятими правилами [10].

Після трепанації черепа вилучали залозу і фіксували її в 2,5% розчині глютаральдегіду, який готували на фосфатному буфері Міллонга з активною реакцією середовища pH 7,2-7,4. Фіксований матеріал переносили у буферний розчин і промивали протягом 20-30 хв. Після цього впродовж 60 хв здійснювали постфіксацію матеріалу, використовуючи для цього 1% розчин чотириокису осмію на буфері Міллонга. Далі проводили дегідратацію матеріалу в спиртах і ацетоні та заливали в суміш епоксидних смол відповідно до загальноприйнятої методики [10].

### Обговорення результатів дослідження

При гістологічному дослідженні епіфіза мозку встановлено, що співвідношення між світлими та темними пінеалоцитами складало  $1,77 \pm 0,028$  (світлих пінеалоцитів –  $64 \pm 0,9\%$ , темних –  $36 \pm 0,9\%$ ) (рис. 1).

Субмікроскопічні дослідження за умов звичайного світлового режиму (12C:12T) показали, що для більшості пінеалоцитів характерні округло-овальні ядра з великими осміофільними ядерецями.

У каріоплазмі є невеликі грудочки гетерохроматину. Каріолема рівна і має відносно рівномірний перинуклеарний простір, чіткі ядерні пори. У цитоплазмі наявні різної величини, округлі осміофільні гранули серотоніну (рис. 2). Цистер-

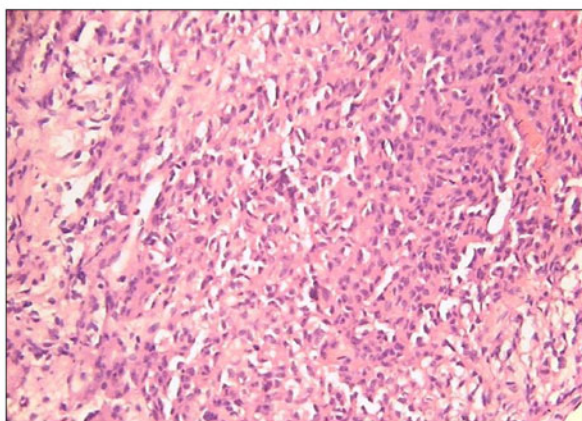


Рис. 1. Морфологічний стан епіфіза мозку старого щура за умов звичайного світлового проміжку. Гематоксилін і еозин Об.20 $\times$ , ок.10 $\times$

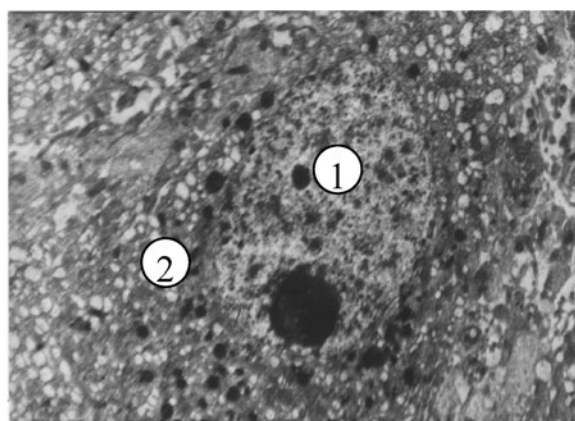


Рис. 2. Ультраструктура пінеалоцита при звичайному освітленні. Овальне ядро (1) з ядерецем. Гранули серотоніну (2).x 10 000

ни гранулярного ендоплазматичного ретикулула (ЕПР) розширені, утворюють вакуолеподібні структури, великі мітохондрії мають осміофільний матрикс, наявні кристи.

Гістологічними дослідженнями епіфіза мозку старих щурів за умов гіпофункції шишкоподібної залози встановлено, що співвідношення між світлими та темними пінеалоцитами складало  $0,51 \pm 0,018$  (світлих пінеалоцитів –  $34,0 \pm 1,5\%$ , темних –  $66,0 \pm 1,6\%$ ), що вказує на збільшення темних клітин майже удвічі порівняно з контрольною групою тварин (рис. 3).

Дослідження субмікроскопічної організації епіфіза мозку в умовах цілодобового семиденного освітлення показали, що більшість клітин мають округло-овальні, частково інвагіновані ядра. У світлій каріоплазмі виявлено невелике компактне ядерце, окремі грудочки гетерохроматину. Чітка каріолема має невеликий перинуклеарний простір. У цитоплазмі наявні окремі осміофільні гранули серотоніну. Канальці ЕПР та цистерни комплексу Гольджі мають вузькі проясні. Мітохондрій небагато, вони невеликі, з помірно оксифільним матриксом і нечисельними кристами (рис. 4). Описані вище зміни свідчать про пригнічення функціональної активності пінеалоцитів.

Таким чином, зовнішній подразнювач у вигляді світлової експозиції, викликав значні зміни у співвідношенні світлих і темних пінеалоцитів, знизивши в 3,5 раза коефіцієнт такого до  $0,38 \pm 0,015$ , що вказує на негативний ефект світлового чинника.

При гістологічному дослідженні епіфіза мозку стресованих тварин, які перебували за умов семидобової світлової експозиції, виявлені зміни у співвідношенні між світлими та темними пінеалоцитами порівняно з контролем, яке становило  $0,38 \pm 0,015$  (світлих пінеалоцитів –  $28,0 \pm 1,3\%$ ,

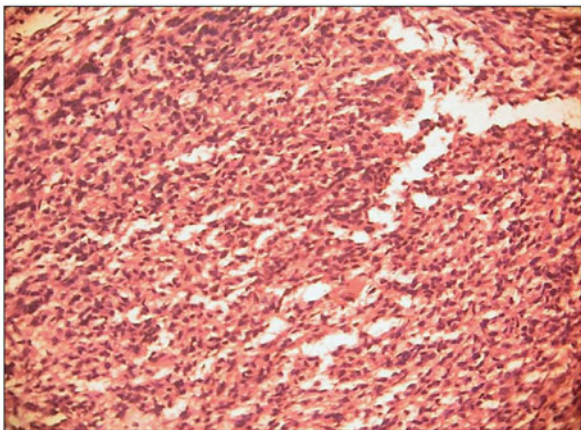
темних –  $72,0 \pm 1,1\%$ ), що вірогідно відрізнялося від показників інтактної групи тварин ( $p < 0,001$ ) (рис. 5).

При цілодобовому освітленні та в умовах іммобілізаційного стресу зміни ультраструктурної організації подібні як і в попередніх умовах експерименту, проте більш виражені. Спостерігаються значні, глибокі інвагінації каріолеми, завдяки яким ядра набувають посіченого вигляду. Цитоплазма щільна, у ній наявні тонкі канальці гранулярного ЕПР і цистерни комплексу Гольджі. Мітохондрії невеликі, у них мало крист. У таких пінеалоцитах поодинокі і дрібні гранули серотоніну. Описаний стан відображає низьку функціональну активність пінеалоцитів.

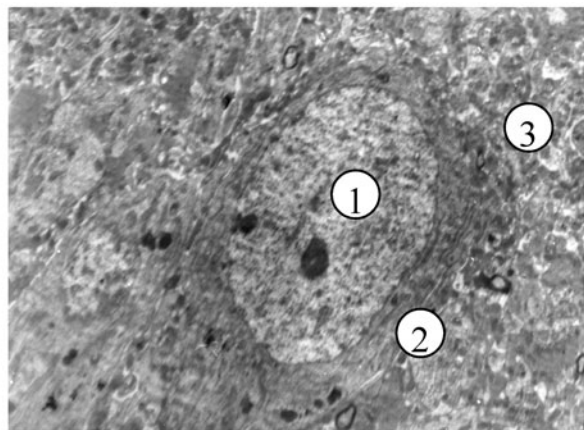
Пінеалоцити в умовах даного дослідження мають невеликі неправильної форми ядра, у каріолемі яких є багато осміофільних гранул гетерохроматину. Перинуклеарні простори невеликі, ядерних пор мало. У цитоплазмі нерівномірно потовщені, фрагментовані канальці гранулярного ЕПР та цистерни комплексу Гольджі. Видовженої або округло-овальної форми мітохондрії мають небагато крист у помірно електроннощільному матриксі. Спостерігаються лише поодинокі серотонінівмісні структури у вигляді пластівців (рис. 6).

Низька функціональна активність пінеалоцитів підтверджена описаними змінами субмікроскопічної будови.

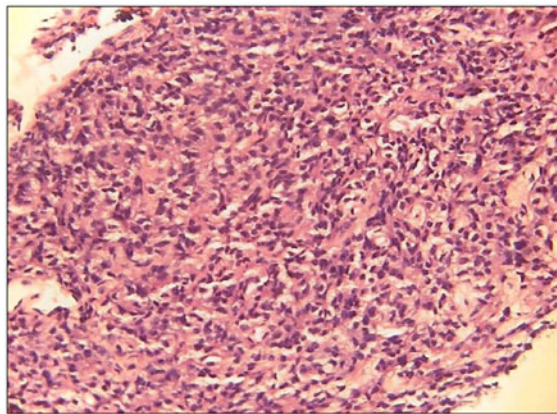
Після внутрішньоочередового введення мелатоніну в дозі  $2,5$  мг/кг маси тіла тварини при гістологічному дослідженні епіфіза мозку виявлено підвищення співвідношення між світлими та темними пінеалоцитами майже удвічі порівняно зі стресованими тваринами на фоні тривалого освітлення до  $0,75 \pm 0,02$  (світлих пінеалоцитів –  $43,0 \pm 1,3\%$ , темних –  $57,0 \pm 1,4\%$ ) з вірогідною відмінністю  $p < 0,001$ , що вказує на позитивну дію



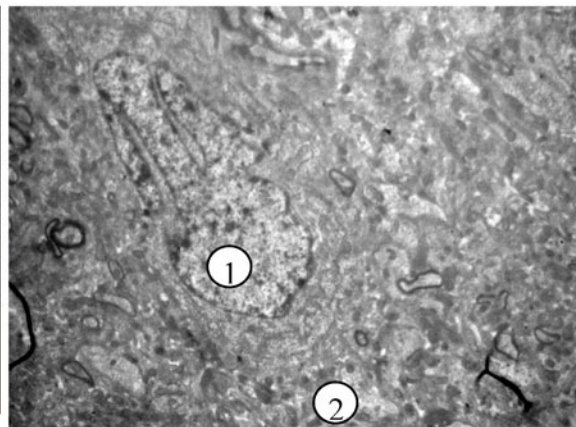
**Рис. 3.** Морфологічний стан епіфіза мозку старого щура при утриманні його за умов гіпофункції шишкоподібної залози. Гематоксилін і еозин. Об.  $20\times$ , ок.  $10\times$



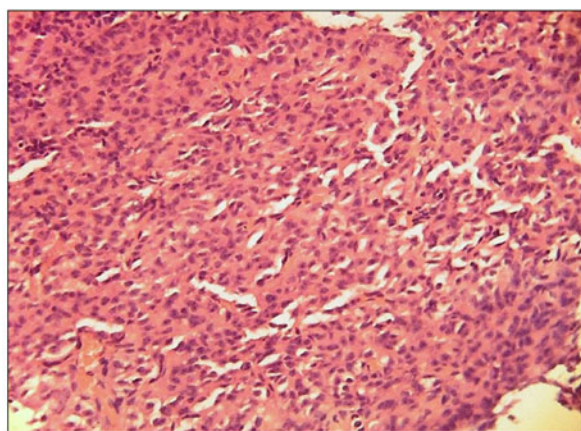
**Рис. 4.** Субмікроскопічний стан пінеалоцита при 24-годинному освітленні впродовж 7 днів. Овальне ядро (1), гранулярний ендоплазматичний ретикулум (2), секреторні гранули (3)  $\times 9\ 000$



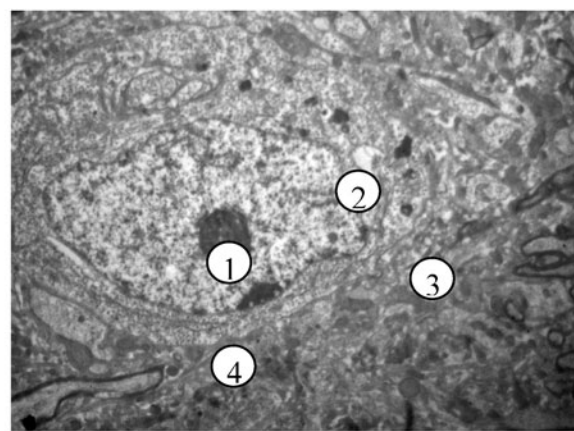
**Рис. 5.** Епіфіз мозку старого щура при стресі за умов гіпофункції шишкоподібної залози. Гематоксилін і еозин. Об.20 $\times$ , ок.10 $\times$



**Рис. 6.** Субмікроскопічний стан пінеалоцитів при іммобілізаційному стресі та семидобовому освітленні. Інвагіноване ядро (1), поодинокі серотонінові гранули (2) x 8 000



**Рис. 7.** Морфологічна картина епіфіза мозку старого щура при уведенні мелатоніну тваринам, що зазнали стресу за умов гіпофункції ШЗ. Гематоксилін і еозин. Об.20 $\times$ , ок.10 $\times$



**Рис. 8.** Субмікроскопічна організація пінеалоцита епіфіза мозку тварин в умовах 24-годинного освітлення та уведення мелатоніну при іммобілізаційному стресі. Ядерце (1), інвагінації каріолеми (2), каналці гранулярного ендоплазматичного ретикулула (3), гранули серотоніну (4) x 9 000

мелатоніну як антистресового засобу. Водночас застосування мелатоніну, за даних умов експерименту, відновило вищенаведений показник, але це співвідношення у два рази менше відповідно до інтактної групи тварин (рис. 7).

Електронномікроскопічними дослідженнями епіфіза в умовах тижневого цілодобового освітлення, іммобілізаційного стресу та уведення мелатоніну встановлено, що для частини пінеалоцитів характерним є активація ядерця. Це проявляється переважанням у каріоплазмі еухроматину, наявністю великих ядерця, рибосомальних гранул, нечисельними, але глибокими інвагінаціями каріолеми, в яких багато ядерних пор.

У цитоплазмі добре розвинені органели: гранулярний ендоплазматичний ретикулум, комплекс Гольджі, наявні гіпертрофовані мітохондрії. Виявляються електроннощільні різної величини

гранули серотоніну, частина з них великі. Такий стан мелатоніну запобігає пошкодженню й активує секреторну діяльність пінеалоцитів (рис. 8).

### Висновки

1. Внутрішньоочеревинне уведення мелатоніну корегує стрес-індуковані гістологічні та ультрамікроскопічні зміни досліджуваних структур, що викликані знерухомленням на фоні тривалого освітлення.

2. Порівняно з тваринами, яким не проводили корекції постстресорних порушень, застосування мелатоніну віддзеркалилося тенденцією до нормалізації співвідношення світлих та темних пінеалоцитів шишкоподібної залози старих щурів, що вказує на ефективність застосування мелатоніну для відновлення морфологічних перебудов, зумовлених стресовим чинником.

3. Мелатонін у дозі 2,5 мг/кг запобігає інтенсифікації мікро- та субмікроскопічних змін пінеалоцитів стресованих щурів.

### Перспективи подальших досліджень

Експериментальні результати, представлені в даній статті, дозволяють дійти висновку про можливість використання екзогенного мелатоніну за умов гіперфункції шишкоподібної залози. Це може бути підґрунтям для подальших хронобіологічних досліджень у геронтологічній практиці.

**Література.** 1. Арушанян Э.Б. Влияние разрушения гиппокампа и удаления эпифиза на суточную динамику подвижности стрессированных крыс / Э. Б. Арушанян, Э.В. Бейер // Высш. нервная деятельность ж. им. И.П. Павлова. — 1998. — Т. 32, №6. — С. 2065-2072. 2. Влияние эпифизэктомии и введения мелатонина на суточную динамику митотического эпителия крипт тощей кишки белых крыс / В. Арав, А. Бутов, В. Журавлев [и др.] // Вест. нов мед. техн. — 2002. — Т. 9, №2. — С. 23-24. 3. Коррекция пептидами эпифиза нарушений суточных биоритмов секреции мелатонина и тимического сывороточного фактора у практически здоровых людей пожилого возраста / О. В. Коркушко, Г. М. Бутенко, И. Ф. Лабунец [и др.] // Пробл. старения и долголетия. — 2006. — Т. 15, № 1. — С. 23—25. 4. Лемко О. І. Роль циркадианних ритмів в адаптаційних реакціях організму та розвитку патології / О. І. Лемко, М. М. Сливканич, І. І. Лемко, В. М. Турлик // Наук. вісн. Ужгород. ун-ту, серія “Медицина”. — 2002. — Вип. 17. — С. 91—97. 5. Пішак В. П. Шишкоподібне тіло і біохімічні основи адаптації / В. П. Пішак. — Чернівці: Медакадемія, 2003. — 152 с. 6. Писарук А.В. Регуляторные ритмы гемодинамики: возрастные изменения / А.В. Писарук // Пробл. старения и долголетия. — 2002. — Т. 11, №11. — С. 3-11. 7. Рендаков Н. А. Влияние возраста, различных режимов освещения, мелатонина и эпифиза / Н. А. Рендаков, Н. Н. Тютюнник, И. А. Виноградова // Успехи геронтологии. — 2006. — Вып. 19. — С. 72 — 78. 8. Benitez-King G. Melatonin as a cytoskeletal modulator: implications for cell physiology and disease / G. Benitez-King // J. Pineal Res. — 2006. — Vol. 40, N 1. — P. 1—9. 9. Melatonin: potential utility for improving public health / J. Reiter, F. Gultekin, J. Flores [et al.] // The Preventive Medicine Bulletin. — 2006. — Vol. 5. — P. 131—158. 10. Reynolds E.S. The use of lead citrate at high pH as an electronopaque stain in electron microscopy / E.S. Reynolds // J. Cell. Biol. - 1993. - Vol.17. - P. 208-212. 11. Touitou Y. Human aging and melatonin. Clinical relevance / Y. Touitou // Exp. Gerontol. — 2001. — Vol. 36, N 7. — P. 1083 — 1100. 12. Venerucci F. Histopathology kits: methods and applications / F. Venerucci. — Bologna, Milan: Bio-Optica, 2001. — 95p.

### КОРРЕКЦИЯ МЕЛАТОНИНОМ СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННЫХ МИКРО- И УЛЬТРАМИКРОСКОПИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ЭПИФИЗА МОЗГА СТАРЫХ КРЫС ПРИ УСЛОВИИ ПОСТОЯННОГО ОСВЕЩЕНИЯ

Ю. В. Ломакина, Н. В. Черновская

**Резюме.** Работа выполнена с целью определения особенностей нарушения морфологической структуры пинеалоцитов старых крыс, которые находились в условиях длительного светового режима и иммобилизационного стресса. Установлено, что в условиях круглосуточного постоянного освещения микро- и ультрамикроскопическая организация пинеалоцитов свидетельствует о выраженных нарушениях реактивного характера. В частности, количество темных пинеалоцитов при гиподисфункции шишковидной железы увеличивается вдвое в сравнении с контрольной группой животных. Субмикроскопические изменения характеризуют угнетение функциональной активности эпифиза мозга. У стрессированных крыс на фоне гиподисфункции шишковидной железы количество светлых клеток еще более прогрессивно уменьшается при доминировании темных, что подтверждается на электронномикроскопическом уровне. Введение мелатонина улучшило функциональную активность пинеалоцитов.

**Ключевые слова:** шишковидная железа, мелатонин, микро- и ультрамикроскопическое строение, гиподисфункция эпифиза, старые крысы.

### MELATONIN CORRECTION OF STRESS-INDUCED MICRO- AND MACRO ULTRASCOPIC CHANGES OF THE PINEAL GLAND OF OLD RATS UNDER THE CONDITIONS OF PERMANENT LIGHTING

Yu. V. Lomakina, N. V. Chernovskaya

**Abstract.** The paper has been carried out for the purpose of determining the specific characteristics of the morphologic structure of rat pinealocytes which were exposed to a prolonged photoperiod and immobilizing stress. It has been established that the micro- and ultramicroscopic organization of pinealocytes under conditions of a round-the-clock permanent lighting is indicative of marked disturbances of a reactive nature. In particular, the number of dark pinealocytes increases twice compared with the control group of animals in case of pineal hypofunction. Submicroscopic changes characterize an inhibition of the functional activity of the cerebral epiphysis. In stressed animals with underlying pineal hypofunction the number of light cells still progressively diminishes with a predominance of the dark ones, the latter being confirmed at the electron microscopic level. Melatonin injections have brought about an improvement of the functional activity of pinealocytes.

**Key words:** pineal gland, melatonin, micro- and ultramicroscopic structure, hypofunction of pineal gland, old rats.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

*Clin. and experim. pathol.* - 2009. - Vol.8, №3. - P.43-47.

Надійшла до редакції 20.09.2009

Рецензент – проф. І. І. Заморський

© Ю. В. Ломакіна, Н. В. Черновська, 2009



УДК 611.7:612.57:616-092.9

**В. И. Лузин**  
**С. М. Смоленчук**

Государственный медицинский  
университет, г. Луганск

## УЛЬТРАСТРУКТУРА КОСТНОГО МИНЕРАЛА У БЕЛЫХ ПОЛОВОЗРЕЛЫХ КРЫС ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ ХРОНИЧЕСКОЙ ГИПЕРТЕРМИИ И ОБОСНОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ВЫЯВЛЕННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ

**Ключевые слова:** ультраструктура, костный минерал, хроническая гипертермия, крысы, инозин.

**Резюме.** В эксперименте на 270 белых половозрелых крысах установлено, что воздействие ХГ среднего и экстремального режимов сопровождается дестабилизацией кристаллографических параметров и увеличением степени аморфности костного минерала. Сочетание ХГ с физической нагрузкой усугубляет выявленные отклонения. Применение инозина в качестве корректора в дозировке 20 мг/кг ежедневно сглаживает негативное влияние условий ХГ на ультраструктуру костного минерала.

### Вступление

Воздействие на организм неблагоприятных факторов производственной среды является актуальным вопросом современной медицины, особенно в таком индустриально развитом регионе, как Донбасс. Повышенная температура окружающей среды и тяжелый физический труд – неотъемлемая часть трудовой деятельности рабочих глубоких угольных шахт, металлургических комбинатов, некоторых сельскохозяйственных предприятий, моряков [1, 2]. Однако хроническая гипертермия общего или местного характера применяется в лечении ряда хронических, воспалительных заболеваний, комплексном лечении онкопатологий [3]. Во многом неизвестно, какой режим и длительность температурного воздействия вызывает необратимые патологические изменения в органах и тканях, какие есть возможности по предотвращению этих изменений, что и обуславливает актуальность нашей работы.

Костная система, находясь в постоянном взаимодействии с внутренней средой организма, является депо минеральных веществ. Состав же и качество минерального составляющего кости служит показателем функциональной активности органа в целом. Проведенные нами ранее исследования показали, что после воздействия хронической гипертермии изучаемых нами режимов наблюдается замедление роста костей, снижение их прочности и дисбаланс химического состава [4-6]. Для уточнения механизмов выявленных

нарушений и обоснования возможности их коррекции следует проследить и изменения, возникающие в ультраструктуре костного минерала.

### Цель исследования

Изучить в эксперименте ультраструктуры костного минерала у белых половозрелых крыс после воздействия различных режимов хронической гипертермии (ХГ), а также обоснование возможности коррекции выявленных изменений.

Работа является фрагментом НИР Луганского государственного медицинского университета “Влияние хронической гипертермии и физической нагрузки на морфогенез органов иммунной, эндокринной и костной систем организма” (государственный регистрационный номер 0107U004485).

### Материал и методы

Исследование проведено на 270 белых крысах-самцах репродуктивного возраста исходной массой 150-160 г, взятых из вивария ЛГМУ в один сезонный период. Во время эксперимента крысы содержались в стандартных условиях вивария в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и научных целей (Страсбург, 1986 г.) [7]. Животные были распределены на 9 групп по 30 животных в каждой. 1(К) – группа интактных животных; 2-8 – группы животных, которые на протяжении 60

суток ежедневно по 5 часов находились под влиянием повышенной температуры в специальной термической камере. 2(Э) группа находились под влиянием температуры 44-45°C (режим экстремальной ХГ). 3(С) группа – под влиянием температуры 42-43°C (режим ХГ средней степени тяжести). 4(У) группа – под влиянием температуры 39-41°C (режим ХГ умеренной степени тяжести). 5-6 группы животных подвергались сочетанному воздействию Э и С режимов ХГ на фоне динамической физической нагрузки (плавание в бассейне 15-20 минут); соответственно Э+Н и С+Н. 7-8 группе животных на фоне воздействия Э и С режимов ХГ вводился предполагаемый корректор - синтетический препарат метаболического ряда - инозин; соответственно Э+И и С+И. Инозин применялся в дозе 20 мг/кг внутривентрикулярно 1 раз в сутки за 1 час до помещения животных в условия гипертермии (согласно рекомендациям Ю.Р. Рыболовлева и Р.С. Рыболовлева) [8]; 9(КИ) группе животных вводился инозин без последующего помещения в условия гипертермии. Животных выводили из эксперимента на 1, 7, 15, 30 и 60-е сутки после окончания 60-тидневного курса воздействий методом декапитации под эфирным наркозом. Рентгеноструктурное исследование костного порошка большеберцовой кости проводили на аппарате ДРОН-2,0 с гониометрической приставкой ГУР-5. Использовали Ка излучение кобальта с длиной волны 0,1790 нМ; напряжение и сила анодного тока составляли соответственно 30 кВ и 20 А. Дифрагированные рентгеновские лучи регистрировали в угловом диапазоне от 2° до 37° со скоростью записи 1° в 1 мин. На полученных дифрактограммах исследовали наиболее выраженные дифракционные пики, по угловому положению которых рассчитывали межплоскостные расстояния и параметры элементарной ячейки костного гидроксилатапата. Кроме этого определяли размеры блоков когерентного рассеивания по уравнению Селякова-Шерера и рассчитывали коэффициент микротекстурирования по методу соотношения рефлексов [9, 10]. Полученные данные обрабатывали методами вариационной статистики с использованием пакета программ “Statistica” 5.11 for Windows.

### Обсуждение результатов исследования

У интактных животных в ходе наблюдения размеры элементарных ячеек вдоль осей **a** и **c** увеличивались с  $9,410 \pm 0,005 \text{ М}^{-10}$  до  $9,422 \pm 0,006 \text{ М}^{-10}$  и с  $6,872 \pm 0,003 \text{ М}^{-10}$  до  $6,884 \pm 0,001 \text{ М}^{-10}$  (таблица). Соотношение параметров **c/a** при этом оставалось практически неизменным и колебалось в пределах  $73,02-73,06 \times 10^2$  у.е., что свидетельствует

о равновесии между процессами резорбции и кристаллизации костного минерала. Размеры блоков когерентного рассеивания при этом возрастали с  $41,91 \pm 0,50 \text{ нМ}$  до  $43,79 \pm 0,86 \text{ нМ}$ , а коэффициент микротекстурирования, свидетельствующий об однородности ориентации кристаллов в кристаллической решетке, также увеличивался – с  $0,4721 \pm 0,0165$  до  $0,4851 \pm 0,0092$ .

Полученные данные совпадают с описанными в литературе и полученными нами ранее данными об ультраструктуре костного минерала у белых крыс репродуктивного возраста [12].

Влияние условий Э в течение 60 дней сопровождалось дестабилизацией кристаллографических параметров костного биоминерала: размеры элементарных ячеек вдоль осей **a** и **c** превосходили показатели контрольной группы соответственно на 0,26% и 0,42%, а соотношение параметров **c/a** – на 0,16% ( $p > 0,05$ ). Такие отклонения свидетельствуют о дестабилизации элементарных ячеек и их разрушении.

Следует отметить, что, хотя параметры элементарной ячейки гидроксилатапата у животных, подвергшихся воздействию ХГ весьма часто статистически достоверно отличались от контрольных, амплитуда отклонений составляла, как правило, всего лишь 0,3-0,4%. Это объясняется тем, что именно параметры элементарной ячейки из всей совокупности исследуемых кристаллографических показателей являются наиболее стабильными и их величина определяет тип минерала [13]. Статистическая достоверность различий проявлялась же за счет достаточно высокой точности измерений и количества наблюдений.

Коэффициент микротекстурирования по окончании периода воздействия Э был меньше контрольных значений на 11,39%, что свидетельствует об уменьшении однородности ориентации кристаллов в кристаллической решетке. Собственно блоки когерентного рассеивания (кристаллиты) были больше контрольных значений на 18,34%, что является признаком увеличения степени аморфности костного минерала и уменьшения его общей обменной поверхности.

Влияние условий С в течение 60 дней также сопровождалось дестабилизацией элементарных ячеек костного биоминерала: размеры вдоль осей **a** и **c** превосходили показатели контрольной группы соответственно на 0,23% и 0,37%, а соотношение параметров **c/a** – на 0,13% ( $p > 0,05$ ). Коэффициент микротекстурирования был меньше контрольного на 13,25%. а размеры кристаллитов возрастали на 16,71%. Данные отклонения сходны по направленности с условиями Э, но в целом несколько меньше по амплитуде.

Таблица

## Кристаллографические параметры костного минерала, М±m

Группа	Срок	Размер элемент. ячейки вдоль оси а, 10 <sup>-10</sup> М	Размер элемент. ячейки вдоль оси с, 10 <sup>-10</sup> М	Соотношение c/a, 10 <sup>2</sup>	Размер блоков когер. рассеивания, нМ	Коэффициент микротекстурирования, у.е.
К	1	9,410±0,005	6,872±0,003	73,03±0,04	41,91±0,50	0,4721±0,0165
	7	9,414±0,004	6,874±0,004	73,02±0,03	42,21±0,71	0,4764±0,0179
	15	9,416±0,005	6,875±0,004	73,02±0,05	43,18±0,65	0,4824±0,0147
	30	9,420±0,005	6,881±0,002	73,05±0,02	43,37±0,91	0,4852±0,0071
	60	9,422±0,006	6,883±0,001	73,06±0,04	43,79±0,86	0,4851±0,0092
Э	1	9,434±0,003*	6,902±0,003*	73,15±0,04	49,60±0,69*	0,4187±0,0148*
	7	9,435±0,004*	6,902±0,002*	73,14±0,04	49,24±0,82*	0,4124±0,0163*
	15	9,428±0,004	6,896±0,006*	73,14±0,06	48,92±1,03*	0,4229±0,0269
	30	9,419±0,003	6,898±0,001*	73,24±0,02	49,60±0,69*	0,4173±0,0201*
	60	9,436±0,004	6,890±0,002	73,01±0,01	47,88±1,21*	0,4536±0,0202
С	1	9,432±0,004*	6,898±0,003*	73,13±0,05	48,92±1,03*	0,4095±0,0171*
	7	9,435±0,004*	6,891±0,006*	73,04±0,05	47,93±1,39*	0,4329±0,0112
	15	9,430±0,004	6,890±0,005*	73,07±0,04	46,94±1,39*	0,4433±0,0259
	30	9,421±0,003	6,892±0,003*	73,15±0,05	47,06±1,26*	0,4612±0,0099
	60	9,432±0,003	6,888±0,002	73,03±0,04	47,40±1,36*	0,4696±0,0203
У	1	9,418±0,003	6,880±0,004	73,04±0,04	44,51±0,62*	0,4381±0,0081
	7	9,421±0,004	6,877±0,003	73,00±0,03	43,95±0,88	0,4522±0,0176
	15	9,419±0,005	6,878±0,002	73,02±0,02	43,90±0,58	0,4674±0,0181
	30	9,419±0,004	6,884±0,003	73,08±0,03	45,56±1,27	0,4687±0,0132
	60	9,422±0,006	6,885±0,002	73,08±0,04	44,37±0,75	0,4821±0,0095
Э+Н	1	9,438±0,006*	6,897±0,004*	73,09±0,04	53,15±2,00*	0,5118±0,0103
	7	9,436±0,005*	6,896±0,004*	73,09±0,04	51,76±1,57*	0,5030±0,0126
	15	9,435±0,005*	6,892±0,004	73,04±0,03	51,21±0,99*	0,4289±0,0126*
	30	9,436±0,002*	6,893±0,004*	73,05±0,04	50,99±0,87*	0,4205±0,0121*
	60	9,434±0,003*	6,892±0,003	73,05±0,03	50,42±1,01*	0,4291±0,0153
С+Н	1	9,438±0,002*	6,902±0,003*	73,13±0,04	50,03±1,00*	0,3894±0,0177*
	7	9,440±0,004*	6,894±0,004*	73,03±0,04	49,34±0,82*	0,4085±0,0173*
	15	9,433±0,004*	6,894±0,004*	73,09±0,02	48,59±1,19*	0,4354±0,0228
	30	9,425±0,003	6,896±0,003*	73,17±0,04*	47,84±1,05*	0,4525±0,0111*
	60	9,434±0,003	6,890±0,002	73,03±0,04	47,71±1,24*	0,4646±0,0232
Э+И	1	9,427±0,003*	6,888±0,002*	73,07±0,04	48,86±0,68*	0,4408±0,0048
	7	9,431±0,004*	6,898±0,003*	73,15±0,04*	48,10±0,39*	0,4461±0,0203
	15	9,427±0,003	6,884±0,008	73,03±0,08	47,85±1,05*	0,4352±0,0233
	30	9,419±0,003	6,894±0,003*	73,20±0,03*	47,93±0,43*	0,4680±0,0024
	60	9,429±0,004	6,885±0,002	73,02±0,02	46,07±0,52	0,5041±0,0200
С+И	1	9,427±0,006*	6,893±0,005*	73,12±0,08	47,59±1,38*	0,4248±0,0018
	7	9,431±0,005*	6,888±0,005*	73,04±0,06	46,18±1,17*	0,4520±0,0051
	15	9,421±0,004	6,878±0,004	73,00±0,04	45,68±1,63	0,4641±0,0074
	30	9,415±0,005	6,887±0,004	73,15±0,05	46,69±1,23	0,4720±0,0136
	60	9,429±0,004	6,885±0,002	73,02±0,03	45,45±1,42	0,4722±0,0153
И	1	9,410±0,005	6,874±0,003	73,06±0,04	42,79±0,84	0,4957±0,0198
	7	9,420±0,006	6,878±0,006	73,01±0,04	44,63±1,25	0,4828±0,0189
	15	9,412±0,005	6,871±0,002	73,01±0,04	44,80±1,30	0,5271±0,0433
	30	9,413±0,007	6,877±0,003	73,06±0,05	44,05±0,62	0,4983±0,0129
	60	9,430±0,004	6,884±0,001	73,00±0,03	44,49±0,58	0,4692±0,0097

Примечание. \* - обозначает достоверное отличие от группы К (p<0,05)

Наконец, 60-дневное воздействие условий У также сопровождалось явлениями дестабилизации костного минерала, но выраженность их была значительно меньше, чем при режимах во-

здействия Э и С. Следует отметить лишь достоверное увеличение блоков когерентного рассеивания на 6,19% и уменьшение содержания кристаллической фазы в костном минерале на 3,28%.

В этих условиях коэффициент микротекстурирования был малодостоверно ниже контрольных значений на 7,21%.

Таким образом, влияние условий ХГ в течение 60 дней сопровождается дестабилизацией элементарных ячеек и кристаллитов костного гидроксилапатита, увеличением степени его аморфности, а также снижением степени упорядоченности кристаллической решетки. Выраженность изменений зависела от режима воздействия: максимальные отклонения регистрировались при режиме Э, минимальные – при режиме У.

Сочетание ХГ с физической нагрузкой после 60 дней воздействия сопровождалось усугублением негативных изменений в ультраструктуре костного минерала.

Влияние условий Э+Н в течение 60 дней сопровождалось дестабилизацией кристаллографических параметров костного биоминерала: размеры элементарных ячеек вдоль осей **a** и **c** превосходили показатели К группы соответственно на 0,29% и 0,37%, что свидетельствует о дестабилизации элементарных ячеек и их разрушении. Размеры блоков когерентного рассеивания превосходили контрольные значения на 26,81%, что больше, чем в группе Э. Коэффициент микротекстурирования при этом был больше контрольных значений на 8,41% ( $p > 0,05$ ). Поскольку ранее нами было показано снижение прочности костей в условиях эксперимента, это можно объяснить тем, что с целью поддержания прочности кристаллы костного минерала выстраиваются вдоль линий силовой нагрузки.

При условиях С+Н размеры элементарных ячеек вдоль осей **a** и **c** костного минерала превосходили показатели К группы соответственно на 0,30% и 0,43%, что больше, чем в группе С, и свидетельствует о более далеко зашедших процессах дестабилизации костного минерала и увеличением степени его аморфности. Это подтверждается и величиной коэффициента микротекстурирования, который был меньше значений группы К на 17,51%. Размеры кристаллитов были больше контрольных на 19,36%.

Таким образом, влияние условий ХГ в сочетании с физической нагрузкой в течение 60 дней также сопровождается дестабилизацией элементарных ячеек и кристаллитов костного гидроксилапатита, увеличением степени его аморфности, снижением степени упорядоченности кристаллической решетки. Амплитуда отклонений в этом случае в целом выше, чем при изолированном воздействии условий ХГ. Выраженность изменений зависела от режима воздействия: амплитуда отклонений в группе Э+Н была больше, чем в

группе С+Н. Малодостоверное увеличение коэффициента микротекстурирования в группе Э+Н вероятно является компенсаторно-приспособительным процессом в результате которого, с целью поддержания прочности, кристаллы выстраиваются вдоль линий силовой нагрузки.

Применение во время действия условий ХГ в качестве корректора инозина в дозировке 20 мг/кг ежесуточно в некоторой степени сглаживало негативное влияние условий эксперимента.

После 60-ти дней воздействия условий Э+И размеры элементарных ячеек вдоль осей **a** и **c** превосходили показатели К группы соответственно на 0,18% и 0,23%, что меньше чем в группе Э. Соотношение **c/a** не изменялось вообще. Размеры блоков когерентного рассеивания (кристаллитов) были больше показателей группы К на 16,56%, а коэффициент микротекстурирования (степень однородности ориентации кристаллов) был меньше контрольных значений на 6,62% ( $p > 0,05$ ), что значительно ближе к контролю, чем в группе Э.

Что касается группы С+И, то на первые сутки наблюдения после окончания действия условий эксперимента размеры элементарных ячеек вдоль осей **a** и **c** достоверно превышали показатели группы К соответственно на 0,18% и 0,30%, что меньше чем в группе С. Соотношение **c/a** не изменялось. Размеры блоков когерентного рассеивания (кристаллитов) были больше показателей К группы на 13,55%, а коэффициент микротекстурирования (степень однородности ориентации кристаллов) был меньше контрольных значений на 10,03% ( $p > 0,05$ ), что значительно ближе к контролю, чем в группе С.

Таким образом, применение инозина в качестве корректора в дозировке 20 мг/кг ежесуточно сглаживает негативное влияние условий ХГ на ультраструктуру костного минерала. Эффективность применения инозина зависела от режима воздействия ХГ: амплитуда отклонений изучаемых показателей от контроля в группе С+И была меньше, чем в группе Э+И.

Применение инозина у животных не подвергавшихся воздействию условий ХГ не сопровождалось изменениями ультраструктуры и фазового состава костного биоминерала.

В течение периода реадaptации возрастная направленность изменения ультраструктуры костного биоматериала в подопытных группах не изменялась, однако наблюдались количественные отклонения

К 60-му дню после окончания воздействия условий эксперимента в группах с изолированным воздействием ХГ наблюдалось восстановление размеров элементарных ячеек, которые к око-

нчанию срока наблюдения достоверно не отличаются от контрольных. Соотношение параметров  $c/a$  при этом оставалось практически неизменным в обеих группах и не отличалось от контрольного на всех сроках наблюдения, что свидетельствует о равновесии между процессами резорбции и кристаллизации костного минерала. Блоки когерентного рассеивания в группах Э и С на 60-й день реадaptационного периода все еще превосходили контрольные показатели на 9,33% и 8,23% ( $p > 0,05$ ) соответственно. Коэффициент микротекстурирования на поздних сроках наблюдения достоверно не отличался от контрольных значений, что свидетельствует о постепенном восстановлении однородности ориентации кристаллов в кристаллической решетке.

Таким образом, по окончании 60 суток реадaptационного периода в группах Э и С произошло восстановление размеров элементарных ячеек, однородности ориентации кристаллов в кристаллической решетке, однако костный минерал все еще характеризовался повышенной степенью аморфности и снижением общей обменной поверхности. В группе У, в отличие от вышеописанных режимов, наблюдалось полное восстановление ультраструктуры костного материала.

В группах с сочетанием ХГ с физической нагрузкой наблюдалась аналогичная тенденция: к 60-му дню реадaptационного периода размеры элементарных ячеек не имели достоверных отличий от контроля, степень упорядоченности кристаллической решетки увеличивалась, но достоверно превышала контрольные значения на 15,14% и 8,95% в группах Э+Н и С+Н соответственно. Таким образом, реадaptационный период в группах с сочетанным действием двух факторов характеризовался стабилизацией элементарных ячеек и кристаллитов, однако повышенная степень аморфности и низкая упорядоченность кристаллической решетки сохранялась и была особенно выражена в группе Э+Н.

Рeadaptационный период в группах с применением корректора во время экспериментальных воздействий характеризовался быстрым восстановлением всех показателей ультраструктуры костного минерала: в группе Э+И - к 60-м суткам, а в группе С+И - к 15-м.

## Выводы

Влияние условий хронической гипертермии сопровождается дестабилизацией кристаллографических параметров костного биоминерала, снижением степени упорядоченности кристаллической решетки, увеличением степени аморфности костного минерала и уменьшением его общей

обменной поверхности. Выраженность изменений зависит от режима воздействия: максимальные отклонения регистрировались при режиме Э, минимальные - при режиме У. В сравнении с режимами изолированной гипертермии сочетание ее с физической нагрузкой сопровождается сходными по направленности, но большими по амплитуде отклонениями. Применение инозина в качестве корректора в дозировке 20 мг/кг ежедневно сглаживает негативное влияние условий ХГ на ультраструктуру костного минерала. По окончании реадaptационного периода в группах с изолированным воздействием ХГ и с сочетанием двух факторов произошло восстановление размеров элементарных ячеек, однородности ориентации кристаллов в кристаллической решетке, однако костный минерал все еще характеризовался повышенной степенью аморфности и снижением общей обменной поверхности. Рeadaptационный период в группах с применением корректора характеризовался более быстрым и полным восстановлением всех показателей ультраструктуры костного минерала.

## Перспективы дальнейших исследований

Будет продолжено изучение воздействия различных режимов хронической гипертермии в возрастном аспекте.

**Литература.** 1. Биохимические механизмы снижения работоспособности моряков в условиях воздействия высоких температур и возможные пути ее фармакологической коррекции / Ю.Н. Белый, В.Г. Барчуков, И.С. Морозов, В.В. Рябиченко // Военно-медицинский журнал. - 1993. - №1. - С.65-67. 2. *Пептиев И.Ф.* Функциональные и клинические проявления длительного теплового воздействия на горнорабочих глубоких угольных шахт. - Автореф. дис... канд. мед. наук. - Донецк. - 1993. - 29 с. 3. *Осинский С.П.* Гипертермия в комплексном лечении онкологических больных / С.П. Осинский // Doctor. - 2003. - №4. - с.35-37. 4. *Лузин В.И.* Особенности роста костей скелета белых крыс, подвергшихся воздействию экстремальной хронической гипертермии в сочетании с физической нагрузкой и возможным корректором инозином / В. И. Лузин, С. М. Смоленчук // Український морфологічний альманах. - 2008. - Т. 6, № 3. - С. 52-56. 5. *Смоленчук С.М.* Особенности макроэлементного состава костей белых крыс, подвергшихся воздействию различных режимов хронической гипертермии в сочетании с физической нагрузкой и возможным корректором инозином / С. М. Смоленчук // Український медичний альманах. - 2009. - Т. 12, № 1. - С. 164-167. 6. *Лузин В.И. Смоленчук С.М.* Биомеханические параметры костей белых половозрелых крыс после воздействия различных режимов хронической гипертермии в комбинации с физической нагрузкой и возможным корректором инозином / В. И. Лузин, С. М. Смоленчук // Український журнал екстремальної медицини імені Г.О. Можаяєва. - 2009. - Т. 10, № 3. - С. 87-91. 7. *European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe 18.03.1986.* - Strasbourg, 1986. - 52 p. 8. *Рыболовлев Ю.Р., Рыболовлев П.С.* Дозирование веществ для млекопитающих по константе биологической активности / Ю. Р. Рыболовлев, П. С. Рыболовлев // Доклады АН СССР. - 1979. - Т.247, № 6. - С.1513-1516. 9. *Миркин Л.И.* Рентгеноструктурный анализ. Индексирование рентгенограмм (Справочное руководство). - М.: Наука, 1981. - 496 с. 10. *Пономарев В.В.* Рентгеноструктурные методы исследования в инженерной геологии. - М.: Недра, 1981. - 194 с. 11. *Лузин В.И.* Ультра-

структура мінерала, формуючогося при імплантації в большеберцовую кость керамического гидроксилатапата и воздействию объемно-комбинационных импульсных электромагнитных полей / В.И.Лузин, С.Л.Кучеренко // Український медичний альманах. – 2009. – Том 12, №3. – С.100-103.  
12. *Михеев В.И.* Рентгенометрический определитель минералов. – М.: Госгеолтехиздат, 1957. - 868 с.

**УЛЬТРАСТРУКТУРА КІСТКОВОГО МІНЕРАЛУ  
В БІЛИХ СТАТЕВОЗРІЛИХ ЩУРІВ ПІСЛЯ ДІЇ  
РІЗНИХ РЕЖИМІВ ХРОНІЧНОЇ ГІПЕРТЕРМІЇ ТА  
ОБГРУНТУВАННЯ МОЖЛИВОСТЕЙ КОРЕКЦІЇ  
ВИЯВЛЕНИХ ЗМІН**

*В. І. Лузін, С. М. Смоленчук*

**Резюме.** В експерименті на 270 білих статевозрілих щурах встановлено, що дія ХГ середнього і екстремального режимів супроводжується дестабілізацією кристалографічних параметрів та збільшенням ступеня аморфності кісткового мінералу. Поєднання ХГ з фізичним навантаженням погіршує виявлені відхилення. Застосування інозину як коректора в дозі 20 мг/кг щодоби згладжує негативний вплив умов ХГ на ультраструктуру кісткового мінералу.

**Ключові слова:** ультраструктура, кістковий мінерал, хронічна гіпертермія, щури, інозин.

**BONE MINERAL ULTRASTRUCTURE IN WHITE  
ADULT RATS UNDER THE IMPACT OF THE  
DIFFERENT MODES OF CHRONIC  
HYPERTHERMIA IN COMBINATION WITH THE  
PHYSICAL ACTIVITY AND POSSIBLE  
CORRECTION WITH INOSINE**

*V. I. Luzin, S. M. Smolenchuk*

**Abstract.** In an experiment on 270 white adult rat males it has been stated that the influence of chronic hyperthermia of the middle and extreme modes brings to destabilization of crystallography parameters and increases amorphous degree of bone mineral. The combined influence of chronic hyperthermia and physical activity worsens the revealed deviations. Injection of inosine in a dose 20 mg/ kg per day decreases negative influence of chronic hyperthermia on the bone mineral ultrastructure.

**Key words:** ultrastructure, bone mineral, chronic hyperthermia, rats, inosine.

**State medical university (Lugansk)**

*Clin. and experim. pathol. - 2009. - Vol.8, №3. - P.48-53.*

*Надійшла до редакції 20.09.2009*

*Рецензент – проф. М. В. Шаплавський*

*© В. І. Лузін, С. М. Смоленчук, 2009*

УДК 616.36:616.378-008.64]:577.1

**І. Ф. Мецишен**  
**І. М. Яремій**  
**Н. В. Давидова**  
**Н. П. Григор'єва**

## ВПЛИВ МЕЛАТОНІНУ НА СТАН АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ПЕЧІНКИ АЛОКСАНДІАБЕТИЧНИХ ЩУРІВ

Буковинський державний медичний  
університет, м. Чернівці

**Ключові слова:** цукровий діабет,  
мелатонін, антиоксиданти, щури.

**Резюме.** У статті показано позитивний корегувальний вплив екзогенного мелатоніну на порушену оксидантно-антиоксидантну рівновагу в печінці алоксандіабетичних щурів.

### Вступ

Кількість хворих на цукровий діабет (ЦД) невинно зростає, а сам діабет – “молодшає”. Протидіабетичні препарати покликані як нормалізувати вміст глюкози в крові пацієнтів і сприяти регенерації бета-клітин підшлункової залози, так і відновлювати вторинні порушення обміну речовин [2,8]. Перспективним у цьому плані є дослідження впливу мелатоніну, адже є інформація про те, що продукція цього гормону при ЦД знижена [8]. Мелатонін – гормон епіфіза, який забезпечує циркадіанну ритмічність фізіологічних функцій, регулює секрецію гонадотропінів, пігментацію, впливає на обмін речовин, імунний та антиоксидантний статус організму людини [1,4,6,7].

### Мета дослідження

Дослідити вплив мелатоніну на стан антиоксидантної системи печінки алоксандіабетичних щурів за умов природного освітлення.

### Матеріал і методи

Експерименти проведені на 120 статевозрілих самцях безпородних білих щурів масою 0,18 - 0,20 кг. Тварин утримували за умов природного освітлення та вільного доступу до води та їжі. Алоксановий діабет викликали шляхом уведення щурам 5% розчину алоксану моногідрату внутрішньоочеревинно в дозі 170 мг/кг одноразово, після 24-годинного голодування [5]. Кров для дослідження відбирали з хвостової вени. Визначення рівня базальної глікемії (БГ) проводили за допомогою приладу One Touch Ultra Easy (виробник “Johnson & Johnson”, США). На третю (критичну) добу спостерігалася загибель 50% алоксандіабетичних щурів. Дослідних тварин розподілено на шість груп: 1) інтактні щури (контрольна група); 2) щури з явним цукровим діабетом (базальна глікемія  $\geq 8,0$  ммоль/л); 3) щури з явним цукровим діабетом, яким, починаючи з 5-ї доби після уведення алоксану, упродовж тижня щоденно о 8-й го-

дині ранку внутрішньоочеревинно вводили препарат мелатоніну в дозі 10 мг/кг; 4) щури з явним цукровим діабетом, які, починаючи з 5-ї доби після уведення алоксану, отримували ін'єкції інсуліну з розрахунку, що 1 ОД інсуліну утилізує 2 ммоль/л глюкози [5]; 5) щури з прихованим цукровим діабетом (базальна глікемія  $\leq 6,9$  ммоль/л); 6) щури з прихованим цукровим діабетом, яким вводили мелатонін у дозі 10 мг/кг. У роботі був використаний препарат мелатоніну (виробник “Sigma”, США) та інсулін (Фармінсулін Н НР, виробник ВАТ «Фармак», Україна).

Тварин забивали шляхом декапітації на 12-у добу від початку експерименту. У супернатанті 5% гомогенату печінки визначали активності супероксиддисмутази (СОД), каталази (КА), глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г-6-ФДГ), глутатіонредуктази (ГР), глутатіонпероксидази (ГП), глутатіон-S-трансферази (GST) та глутатіону відновленого (ГВ) за відповідними методиками [3]. Результати обробляли на комп'ютері ELMA SYSTEM за відповідною програмою.

### Обговорення результатів дослідження

Алоксан, як відомо [5], вибірково пошкоджує значну частину бета-клітин острівкової тканини підшлункової залози і викликає в щурів стан подібний до цукрового діабету в людини. Окрім порушень обміну вуглеводів, алоксановий діабет супроводжується порушенням в організмі тварин оксидантно-антиоксидантної рівноваги [9]. Згідно з отриманими результатами (табл.), у печінці щурів із явним ЦД визначалося різке зниження активностей КА, СОД, ГП та GST (на 74, 27, 43 та 23% відповідно), вмісту ВГ (на 44%) і ферментів, що беруть участь у його відновленні з окисненої форми (Г-6-ФДГ і ГР на 56 і 28% порівняно з інтактним контролем). Уведення таким щурам мелатоніну впродовж семи днів сприяло нормалізації активностей ГП, GST, ГР та Г-6-ФДГ, так само, як і в групі алоксандіабетичних щурів,

Таблиця

## Показники антиоксидантної системи печінки алоксандіабетичних щурів за умов природного освітлення

Досліджувані показники	Умови досліджу						
	Контроль	Контроль + мелатонін	Явний діабет	Явний діабет + мелатонін	Явний діабет + інсулін	Прихований діабет	Прихований діабет + мелатонін
ГВ, мкмоль/г тк.	7,2±0,41	8,7±0,54*	4,0±0,32*	7,0±0,48	7,1±0,52	8,9±0,53*	7,3±0,53
КА, нмоль/хв · мг тк.	22,9±1,50	19,3±0,82*	5,9±0,41*	18,8±1,96*	10,8±1,72*	14,5±1,36*	18,8±1,87*
СОД, у.о./мг тк.	1,07±0,01	0,92±0,02*	0,78±0,01*	0,83±0,01*	0,83±0,01	0,96±0,04*	0,95±0,05*
ГП, нмоль/хв · мг білка	130,7±7,82	122,0±5,31	74,0±5,81*	134,2±8,31	53,3±8,44*	98,9±6,13*	139,1±7,45
ГСТ, моль/хв · мг білка	45,8±2,16	39,3±2,71*	35,2±1,94*	43,6±2,34	46,4±1,31	42,7±2,25	41,7±2,47
ГР, нмоль НАДФ/хв · мг білка	3,9±0,23	4,9±0,22*	2,8±0,17*	3,8±0,31	4,1±0,35	4,7±0,32*	4,0±0,24
Г-6-ФДГ, нмоль НАДФ/хв · мг білка	6,5±0,42	8,3±0,64*	2,9±0,15*	6,8±0,43	6,4±0,54	8,5±0,58	6,7±0,49

Примітка. \* - вірогідність різниці показників контрольної та дослідних груп ( $p \leq 0,05$ )

які впродовж тижня щоденно отримували інсулін. Проте активності КА та СОД у печінці таких тварин залишалися нижче рівня контролю на 18 та 23% відповідно.

У групі щурів із прихованим ЦД спостерігалося зниження активностей КА, СОД на 37, 10% відповідно порівняно з контролем. У печінці щурів даної групи зросли активності Г-6-ФДГ, ГР і ГВ (на 26, 21 і 24% відповідно при порівнянні з інтактними щурами). Підвищення активності ГР і вмісту ГВ, імовірно, є наслідком як посиленої його регенерації з окисненої форми в умовах надлишку НАДФН, так і зменшеного використання (активність ГП була на 24% нижчою, ніж у контрольній групі). У групі щурів із прихованим ЦД, яка впродовж тижня щоденно отримувала мелатонін, усі досліджувані показники не відрізнялися від показників інтактних щурів, окрім КА та СОД, активності яких залишалися нижче рівня контролю на 18 та 11%.

Отримані результати вказують на корегувальні можливості екзогенного мелатоніну щодо порушеної в умовах алоксанового діабету оксидантно-антиоксидантної рівноваги. На антиоксидантні властивості мелатоніну раніше вказували ряд дослідників [1,7,9]. Мелатонін є потужним "перехоплювачем" гідроксильного радикала. Окрім того, встановлено вплив мелатоніну на активності ряду антиоксидантних ферментів. В умовах *in vitro* показано [1], що мелатонін пригнічує в гепатоцитах утворення малонового альдегіду.

Експериментально показано [7], що екзогенний мелатонін у дозі 20 мг/кг підвищував у тканинах печінки та підшлункової залози щурів активності каталази та глутатіонпероксидази.

## Висновок

Уведення мелатоніну в дозі 10 мг/кг щоденно впродовж семи днів алоксандіабетичним щурам із явним і прихованим цукровим діабетом виявляє корегувальний вплив даного препарату на порушений оксидантно-антиоксидантний статус печінки щурів.

## Перспективи подальших досліджень

Вивчити вплив мелатоніну на антиоксидантну систему печінки щурів за умов зміненого фотоперіоду.

**Література.** 1. *Влияние мелатонина* и эпигалона на антиоксидантную систему крыс зависит от светового режима/ И.А. Виноградова, В.А. Илюха, Т.Н. Ильина [и др.] // Патол. физиол. и эксперим. терапия.-2006.- №3.- С.22-26. 2. *Воронкова М.П.* Противодиабетическая активность гимномовых кислот : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня докт. біол. наук: спец. 14.00.25 "Фармакологія, клінічна фармакологія"/ М.П. Воронкова.- Волгоград, 2009.- 46 с. 3. *Давидова Н.В.* Біохімічні механізми антиоксидантної дії екстракту родіоли рідкого: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. біол. наук: спец. 03.00.04 "Біохімія"/ Н.В. Давидова. – К., 2004. - 21с. 4. *Мелатонин* в норме и патологии / Под ред. Ф.И. Комарова, С.И. Рапопортта, Н.К. Малиновской, В.Н. Анисимова. –М.: ИД Медпрактика, 2004. -524с. 5. *Патологические аспекты* алоксанового диабета/В.К. Гринь, О.И. Миминошвили, В.Ю. Михайличенко [и др.]//Вестн. неоложной и восстановительной медицины. -2003. –Т.4, №2. – С.337-343. 6. *Пишак В.П.* Механізм участі шишкоподібної залози в забезпеченні цирку-



діанної ритмічності фізіологічних функцій/ В.П. Пішак, Р.С. Булик// Бук. мед. вісник.- 2006.- Т.10,№4.- С.5-8. 7.Процаев К.И. Значение мелатонина в диагностике некоторых заболеваний внутренних органов и перспективы его применения в практической медицине/ К.И. Процаев, А.Н. Ильницкий, Т.В. Кветная //Мед. академ. ж. -2007. –Т.7, №2.–С.95-105. 8.Турчина С.И. Характер продукции мелатонина у подростков, больных сахарным диабетом/ С.И. Турчина, Е.А. Будрейко// Пробл. эндокрин. патол. -2008. – №1. –С.31-37. 9.Mehmen K. Deoression of glucose levels and partial restoration of pancreatic b-cell damage by melatonin in streptozotocin-induced diabetic rats/К.Mehmen, U. Hamdi, K. Turan//Arch. Toxicol. -2006. –Vol.80, №6. –P.362-369.

**ВЛИЯНИЕ МЕЛАТОНИНА НА СОСТОЯНИЕ  
АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ ПЕЧЕНИ  
АЛЛОКСАНДИАБЕТИЧЕСКИХ КРЫС**

*И. Ф. Мецишен, И. Н. Яремий,  
Н. В. Давыдова, Н. Ф. Григорьева*

**Резюме.** В статье показано положительное корригирующее влияние экзогенного мелатонина на нарушенное

оксидантно-антиоксидантное равновесие в печени аллоксандиабетических крыс.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, мелатонин, антиоксиданты, крысы.

**THE INFLUENCE OF MELATONIN ON THE STATE  
OF ANTIOXIDATIVE SYSTEM IN THE LIVER OF  
ALLOXAN DIABETIC RATS**

*I. F. Meshchyshen, I. M. Yaremij,  
N. V. Davydova, N. F. Grygorieva*

**Abstract.** Positive correcting influence of exogenous melatonin on disturbed oxidative-antioxidative balance in the liver of alloxan diabetic rats is shown in the article.

**Key words:** diabetes mellitus, melatonin, antioxidants, rats.

**Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)**

*Clin. and experim. pathol.- 2009.- Vol.8, №3.-P.54-56.*

*Надійшла до редакції 20.09.2009*

*Рецензент – проф. С. С. Ткачук*

*© I. Ф. Мецишен, I. М. Яремій, Н. В. Давидова, Н. П. Григор'єва, 2009*

УДК 616.342-002.44-053.9-089

**Ю. М. Мишковський**Буковинський державний медичний  
університет, м. Чернівці**МЕТОДИ ЛОКАЛЬНОГО ГЕМОСТАЗУ  
В ХІРУРГІЇ ГОСТРОКРОВОТОЧИВОЇ  
ВИРАЗКИ ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ****Ключові слова:** гострокровоточива дуоденальна виразка, методи локального гемостазу.**Резюме.** В експерименті розроблені методи локального гемостазу при гострокровоточивій дуоденальній виразці. Обґрунтована їх ефективність та перевага при застосуванні над відомими локальними способами гемостазу кровоточивої виразки задньої стінки дванадцятипалої кишки.**Вступ**

Неефективність ендоскопічного гемостазу при комплексному лікуванні хворих з гострокровоточивою дуоденальною виразкою вимагає виконання оперативного втручання “на висоті кровотечі”. Підхід в хірургічному лікуванні таких хворих має свої особливості та протиріччя [1, 3, 4, 9, 11]. З одного боку, необхідність радикалізму диктує не тільки усунення джерела кровотечі, а й необхідність ліквідації виразки та причин її виникнення. З іншого боку, при наявності у пацієнтів супутньої поважчуючої патології, швидке настання декомпенсації, змушує обмежувати хірургічне втручання зупинкою кровотечі і врятуванням життя хворому [6, 7, 8, 10]. Саме для цієї категорії хворих, з метою адекватної та ефективної зупинки кровотечі з хронічної виразки задньої стінки ДПК (дванадцятипалої кишки) пропонуються методи локального гемостазу. Існує значна кількість відомих методів локального гемостазу, що дозволяють надійно виконати гемостаз під час операції. Однак, летальність при даних операціях, враховуючи контингент хворих, залишається високою від 13,8% до 27,2%, в той же час летальність за рахунок рецидиву кровотечі в післяопераційному періоді сягає 24,3%-31,8% [2,5].

**Мета дослідження**

Розробити нові методи локального гемостазу гострокровоточивої виразки дванадцятипалої кишки, обґрунтувати їх ефективність та перевагу над існуючими.

**Матеріал і методи**

Для розробки та оцінки ефективності при гострокровоточивій дуоденальній виразці в експерименті на 35 безпородних собаках проведено порівняльний аналіз гемостатичних властивостей які найбільше застосовуються в хірургії гостро-

кровоточивої виразки дванадцятипалої кишки методів локального гемостазу: пришивання П-подібним швом передньої стінки цибулини ДПК до задньої (контрольна група № 1 – 7 собак), тампонада за М. М. Велигоцьким (2005) шляхом утворення тампонуночої ділянки із передньої стінки ДПК, яка підшивається до дна виразки двома рядами вузлових швів (контрольна група № 2 – 7 собак) та власними, розробленими в клініці, методами локального гемостазу (основна група № 1, № 2, № 3 – 21 собака).

Техніка експерименту зводилася до наступного. Тваринам під загальним знечуленням моделювали виразковий дефект висіченням слизової та підслизової задньої стінки ДПК до 2,0 см в діаметрі та виконували один із методів локального гемостазу. Прохідність кишкового тракту відновлювалася переднім попередубодовим гастроентероанастомозом із браунівським сполученням. Для контролю гемостазу після операції в ДПК проводився зонд через гастроентероанастомоз. Операційну рану зашивали наглухо. Для динамічного дослідження проводилася релапаротомія через визначений термін (1, 3, 5 діб).

Техніка виконання власних методів локального гемостазу при гострокровоточивій виразці задньої стінки ДПК здійснюється наступним чином:

І спосіб (рис. 1). Проводять лапаротомію, пальпаторно визначають локалізацію і розміри виразки задньої стінки ДПК. В проекції виразки утворюють складку на передній стінці шляхом проведення циркулярного розрізу серозної та м'язової оболонок передньої стінки ДПК на 2–5 мм більше в діаметрі ніж виразка. По краях дефекту передньої стінки накладають кисетний шов (1), в результаті чого з усіх оболонок дефекту передньої стінки ДПК утворюється тампонуноча ділянка округлої сферичної форми, яка виступає в просвіт

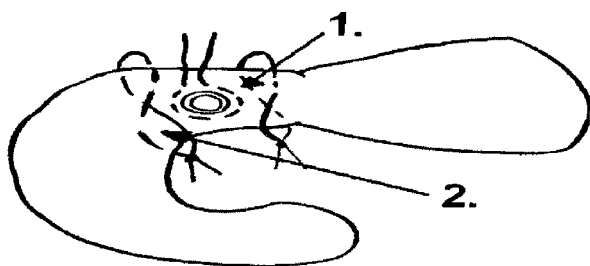


Рис. 1. Загальний вигляд закінченого методу гемостазу (I спосіб)

Примітка. 1. Кисетний шов по краям дефекту передньої стінки ДПК  
2. 8-подібні шви з обох боків тампонуєної ділянки

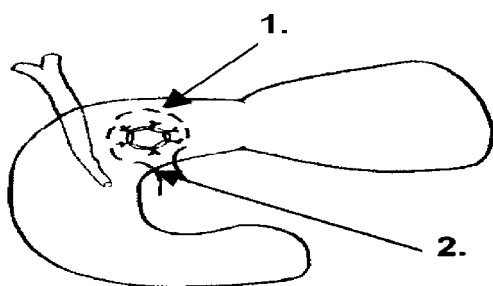


Рис. 2. Загальний вигляд закінченого методу гемостазу (II спосіб)

Примітка. 1. Виведена виразка за межі просвіту ДПК  
2. Тампонада виразки шляхом накладання кисетного шва

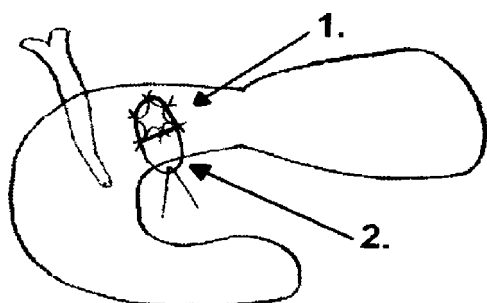


Рис. 3. Загальний вигляд закінченого методу гемостазу (III спосіб)

Примітка. 1. Виведена виразка за межі просвіту ДПК  
2. Підковоподібний лоскут передньої стінки ДПК

дванадцятипалої кишки. Відступивши від тампонуєної ділянки, пришивають передню стінку до задньої 8-подібними швами з обох боків (2). Перитонізація кисетного та 8-подібних швів окремими вузловими швами. В цей час тампонуєча згфрована ділянка щільно прилягає до виразкового кратеру, виповнюючи його форму (основна група № 1 – 7 собак).

**II спосіб** (рис. 2). Проводять лапаротомію, після пальпаторного визначення локалізації виразки і її розмірів, з передньої стінки дванадцятипалої кишки в проекції виразки висікають отвір діаметром на 1-2 мм більше за виразку. Шляхом

діатермокоагуляції зупиняють кровотечу з виразки задньої стінки дванадцятипалої кишки. Вузловими швами підшивають краї дефекту передньої стінки по периметру виразки таким чином, щоб в шов захоплювалась наскрізно вся передня стінка, а з боку задньої стінки - тільки слизовий і підслизовий шари макроскопічно незміненої слизової стінки кишки. Таким чином, виразку виводять за межі просвіту дванадцятипалої кишки (1). Після цього виразку тампунують шляхом накладання кисетного шва (2) на відстані 0,7 – 1,0 см від підшитого краю дефекту передньої стінки по периметру виведеної виразки (основна група №2 – 7 собак).

**III спосіб** (рис 3). Лапаротомія, після пальпаторного визначення локалізації виразки та її розмірів, проводять підковоподібний розріз всіх шарів передньої стінки дванадцятипалої кишки в проекції виразки з утворенням клаптя діаметром на 1-2 мм більше за виразку та основою до нижнього краю ДПК. Шляхом прошивання зупиняють кровотечу з виразки задньої стінки дванадцятипалої кишки. Верхівку лоскута прошивають та відводять за лігатуру донизу та дозовні, утворюючи підковоподібний дефект передньої стінки ДПК (1). Вузловими швами підшивають краї дефекту передньої стінки по периметру виразки таким чином, щоб в шов захвачувались наскрізно вся передня стінка, а зі сторони основи дефекту передньої стінки та задньої стінки тільки слизовий і підслизовий шари макроскопічно незміненої слизової стінки кишки. Таким чином, виразку виводять за межі просвіту дванадцятипалої кишки (2). Після цього виразку тампунують висіченим підковоподібним клаптем, який підшивають окремими вузловими серозо-м'язовими швами до передньої стінки дванадцятипалої кишки по периметру виведеної виразки (основна група № 3 – 7 собак).

Гемостатичні властивості методів, які досліджували, вивчали гідропресією.

За власними методами локального гемостазу отримані Деклараційні патенти України на винахід.

### Обговорення результатів дослідження

Як видно з наведеної таблиці, гемостатичні властивості в основних групах значно вищі за аналогічні в контрольних. Починаючи з першої доби дані властивості знижуються до 5 доби в контрольних та основних групах. В основних групах ці показники вірогідно вищі, особливо на 3 і 5 доби.

Найвищі показники у основної групи № 1, в порівнянні з іншими, які досліджуються, пояснюється тим, що створюється тампонуєча ділянка

Гідропресія при різних методах гемостазу кровоточивої виразки задньої стінки ДПК (М±м)

Група тварин	Гідропресія (в мм вод. ст.)			
	Після накладення	1 доба	3 доба	5 доба
Контрольна №1	152,3±4,8	147,4±6,1	136,6±4,2	134,9±5,9
Контрольна №2	129,7±6,1	122,1±9,4	115,4±9,0	111,3±8,7
Основна №1	184,3±8,4 p<0,05*; p<0,01**	172,2±5,2 p<0,05*; p<0,01**	168,8±4,6 p<0,01*; p<0,01**	163,2±7,4 p<0,05*; p<0,01**
Основна №2	171,2±6,9 p<0,05*; p<0,01**	166,9±3,6 p<0,05*; p<0,01**	159,5±7,1 p<0,05*; p<0,01**	154,7±4,4 p<0,05*; p<0,01**
Основна №3	175,8±5,2 p<0,05*; p<0,01**	169,6±5,4 p<0,05*; p<0,01**	164,2±3,2 p<0,01*; p<0,01**	161,1±6,7 p<0,05*; p<0,01**

**Примітка.** p\* - вірогідність по відношенню до контрольної групи № 1; p\*\* - вірогідність по відношенню до контрольної групи № 2; n=7 в кожній групі тварин.

з усіх шарів передньої стінки ДПК, яка щільно і по формі виповнює виразковий кратер, додатково пришивається всією товщею передньої стінки до задньої двома 8 – подібними швами з обох сторін виразкового дефекту.

Вищі показники гідропресії в основних групах № 2, № 3, над контрольними групами пояснюється “фізіологічною” екстериторизацією кровоточивої виразки за межі травного тракту та створенням тампонуєчої порожнини, що сприяє, при продовженні або рецидиві кровотечі, утворенню гематоми між виразковим дефектом та тампонуєчою ділянкою.

Нижчі показники у контрольній групі № 2 в порівнянні із контрольною групою № 1 пояснюються розкриттям просвіту ДПК і невідповідністю виразкового дефекту та тампонуєчої ділянки, яка має продовгувату форму валиків.

Використовуючи власні методи локального гемостазу прооперовано 6 хворих з гострокровоточивою дуоденальною виразкою. Рецидиву кровотечі не було. Хворі в задовільному стані виписані на 12 - 14 доби на амбулаторне лікування.

Приклад практичного використання методу.

Хвора Ж., 71 рік, поступила в хірургічне відділення № 2 лікарні швидкої медичної допомоги м. Чернівці з клінікою кровоточивої виразки післяцибулінного відділу дванадцятипалої кишки (О 0,8 см) о 10 год. 40 хв. 05.03.2008 року. Проведене комплексне лікування успіху не дало і хвора о 15 год 20 хв взята в операційну. Лапаротомія, з передньої стінки дванадцятипалої кишки в проєкції виразки провели підковоподібний розріз діаметром 1,5 см, підшили краї дефекту передньої стінки по периметру виразки таким чином, щоб в шов потрапляла наскрізно вся передня стінка, а з боку основи дефекту передньої стінки та задньої стінки тільки слизовий і підслизовий шари макроскопічно незміненої слизової стінки кишки,

а з боку основи дефекту передньої стінки та задньої стінки тільки слизовий і підслизовий шари макроскопічно незміненої слизової стінки кишки. Після цього виразку тампонували висіченим підковоподібним клаптом, який підшили окремими вузловими серозо-м’язовими швами до передньої стінки дванадцятипалої кишки по периметру виведеної виразки. Прохідність кишкового тракту відновили переднім попередуюбідковим гастроентероанастомозом із браунівським сполученням. Для контролю гемостазу після операції в ДПК підведений зонд через гастроентероанастомоз. Рана зашита наглухо. Хвора у задовільному стані виписана на 12 добу на амбулаторне лікування. Пацієнтка оглянута через 2 місяці, рецидиву кровотечі не було. Ендоскопічно: прохідність ДПК не відновлена, в ділянці гастроентероанастомозу явища помірного ентериту.

## Висновки

1. Власні методи локального гемостазу ефективніші над існуючими.
2. Гемостатичні властивості методів локального гемостазу без розкриття просвіту дванадцятипалої кишки вищі, ніж у методів з розкриттям.
3. Високі гемостатичні властивості запропонованих методів локального гемостазу дозволяють рекомендувати їх в хірургічному лікуванні хворих з гострокровоточивою дуоденальною виразкою “на висоті кровотечі”.

## Перспективи подальших досліджень

Перспективи подальших досліджень у даному напрямку полягають у вивченні впливу запропонованих методів локального гемостазу на фібринолітичну та протеолітичну активність слизової оболонки ДПК.

**Література.** 1. Братусь В.Д. Эволюция принципов лечебной тактики при кровоточащих гастродуоденальных язв

вах / В.Д.Братусь, П.Д.Фомин, В.Л.Никишаев // Укр. ж. малоінвазивної та ендоскопічної хірургії.-2007.-Т.11,№1.-С.22-23. 2.Велигоцький Н. Н. Органосохраняющие подходы в хирургии язвенной болезни желудка в сочетании с желудочно-эзофагальным рефлексом/ Н.Н.Велигоцький, В.В.Комарчук, А.В.Горбулич [и др.]//Харківська хірургічна школа.-2009.-№2.2(34).-С.138-140. 3.Гостищев В.К. Проблема выбора метода лечения при острых гастродуоденальных язвенных кровотечениях/ В.К.Гостищев, М.А.Евсеев // Хирургия.-2007.-№7.-С.7-11. 4.Клымов И.Л. Лечение язвенных гастродуоденальных кровотечений / И.Л.Клымов // Хирургия.-2007.-№4.-С.22-27. 5. Івацук О.І., Бодяка В.Ю., Ю.М.Мишковський Ю.М. Сучасні підходи в лікуванні хворих,старше 60 років, на гострокровоточиву дуоденальну виразку / Монографія.-Чернівці: Медуніверситет, 2009.- 416с. 6.Andrew J. Robson. The Effect of Surgical Subspecialization on Outcomes in Peptic Ulcer Disease Complicated by Perforation and Bleeding / Robson Andrew J. Richards. Jennifer M. J. Ohly Nicholas. Nixon [et al.] // World J. Surg. -2008.-Vol.32.-P.1456-1461. 7.Carbonell N. Erythromycin infusion prior to endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding: a randomized, controlled, double-blind trial / N. Carbonell, A. Pauwels, L.Serfaty [et al.] // Am. Gastroenterol.-2006.- Vol. 101,№6.-P. 1211-1215. 8.Keyvani L. Pre-endoscopic proton pump inhibitor therapy reduces recurrent adverse gastrointestinal outcomes in patients with acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding/ L. Keyvani, S.Murthy, S. Leeson [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther.-2006.-Vol. 24,№8.-P.1247-1255. 9.Ohmann C. Time-trends in the epidemiology of peptic ulcer bleeding / C. Ohmann, M. Imhof, C. Ruppert [et al.] //Scand. J. Gastroenterol.-2005.- Vol. 40,№8.-P. 914-920. 10.Schulz H.J. Standards in diagnosis and treatment of upper gastrointestinal bleeding/ H.J. Schulz, F. Kinzel // Dtsch. Med. Wochenschr.-2004.- Vol. 129 (Suppl. 2).-P.114-116. 11.Stiegmann G.V. Endoscopic approaches to upper gastrointestinal bleeding/ G.V. Stiegmann //Am. Surg.-2006.-Vol. 72,№2.-P. 111-115.

## МЕТОДЫ ЛОКАЛЬНОГО ГЕМОСТАЗА В ХИРУРГИИ ОСТРОКРОВОТОЧАЩЕЙ ЯЗВЫ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

Ю. Н. Мишковский

**Резюме.** В эксперименте были разработаны методы локального гемостаза при острокровотокающей дуоденальной язве. Обоснована их эффективность и превосходство при использовании над известными локальными способами гемостаза кровоточащей язвы задней стенки двенадцатиперстной кишки.

**Ключевые слова:** острокровотокающая дуоденальная язва, методы локального гемостаза.

## METHODS OF LOCAL HEMOSTASIS OF ACUTE DUODENAL BLEEDING ULCER IN SURGERY

Yu. M. Myshkovskiy

**Abstract.** Methods of local hemostasis under acute duodenal bleeding ulcer are developed in experiment. Their efficacy and benefit over known local hemostasis methods of bleeding ulcer of posterior duodenal wall were substantiated.

**Key words:** acute duodenal bleeding ulcer, methods of local hemostasis.

**Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)**

*Clin. and experim. pathol.* - 2009. - Vol.8, №3.-P.57-60.

Надійшла до редакції 20.09.2009

Рецензент – проф. А. Г. Іфтодій

© Ю. М. Мишковський, 2009

УДК 612.68:577.91:612.11

**В. А. Монастирський  
Я. І. Алексевиц**Львівський національний медичний  
університет ім. Д. Галицького**СПОСІБ ОМОЛОДЖЕННЯ ОРГАНІЗМУ  
ШЛЯХОМ ПОСИЛЕННЯ БІОЛОГІЧНОЇ  
РЕГЕНЕРАЦІЇ ЗА ДОПОМОГОЮ  
СТРЕПТОКІНАЗИ****Ключові слова:** старіння, омолодження, регенерація, стрептокіназа.**Резюме.** В експерименті на щурах показано, що за допомогою курсового введення стрептокінази можна досягнути значного омолодження організму тварин аж до відновлення в них репродуктивної функції. Стрептокіназа, як активатор плазміногенезу, спричиняє ендогенне утворення значної кількості плазміну, який суттєво посилює процес біологічної регенерації (цитогісто-геморегенерації), що й призводить до омолодження клітин, органів, організму з відновленням їх функцій та компенсаторно-приспосувальних можливостей.**Вступ**

Процес старіння організму, як і будь-який інший процес, має свою причину, свій механізм розвитку, свої результати та наслідки. У зв'язку з цим для запобігання старінню необхідно усунути його причину, а для омолодження достатнім може бути лише відповідний вплив на механізм його розвитку. Ось чому для створення ефективного способу омолодження необхідно знати механізм старіння організму.

Незважаючи на величезні здобутки геронтології, механізм розвитку старіння організму до останнього часу не вдавалося розкрити. Очевидно саме тому жоден із запропонованих способів омолодження не давав бажаного результату.

Проте за останні роки ситуація суттєво змінилася, що пов'язане з відкриттям тромбін-плазмінової системи (ТПС) [1, 4], яка, як виявилось, функціонує в усіх основних біологічних середовищах (ОБС) – цитоплазмі різних клітин, проміжній сполучній тканині (ПСТ), тобто в стромі органів і в крові, де вона здійснює два фундаментальні протилежні внутрішньо суперечливі фізіологічні процеси – біологічну коагуляцію (цитогісто-гемокоагуляцію), яка функціонує як коагуляційно-гіпотрофічний механізм, тому її кінцевим результатом є пошкодження органів у вигляді дегенерації та дистрофії і біологічну регенерацію (цитогісто-геморегенерацію), яка функціонує як регенераційно-нормотрофічний механізм, тому її кінцевим результатом є відновлення структури і функцій пошкоджених органів [1, 3].

Вчення про біокоагуляцію та біорегенерацію дало нам можливість обґрунтувати коагуляційно-

гіпотрофічну теорію старіння [2], згідно з якою фізіологічне старіння організму за своєю суттю є процесом біокоагуляції, оскільки в основі розвитку як біокоагуляції, так і фізіологічного старіння організму лежить один і той же механізм – коагуляційно-гіпотрофічний. Проте цей механізм стає механізмом розвитку старіння організму тільки в літньому і старечому віці, коли є генетично запрограмоване, поступово зростаюче переважання біокоагуляції (коагуляційно-гіпотрофічного механізму) над процесом біорегенерації (регенераційно-нормотрофічним механізмом).

Ця теорія давала підстави сподіватися, що за допомогою суттєвого посилення біорегенерації можна досягати омолодження організму. Дане припущення повністю підтверджено в експерименті на тваринах, у яких посилення біорегенерації викликали введенням готового препарату плазміну (деклараційний патент України №55075 А) [5]. Проте плазмін (комерційна назва фібринолізин) має побічну дію – при повторних введеннях він зумовлює розвиток алергічних реакцій, що унеможлиблює багаторазове його застосування.

**Мета дослідження**

Вивчити можливості омолодження організму шляхом посилення ендогенного утворення плазміну за допомогою стрептокінази.

**Матеріал і методи**

Досліди виконано на 22 старих білих щурах обох статей віком понад 30 місяців і масою тіла 340±25 г. Тваринам протягом двох тижнів через день внутрішньовенно вводили препарат стрепто-

кіназу (комерційна назва – строкіназа) у дозі 25000 од/кг у суміші з гепарином у дозі 70 од/кг. Ці препарати вводили на фоні насичення організму тварин амінокислотами, жирними кислотами, вітамінами, мікроелементами та антиоксидантами шляхом споживання їм щоденно протягом тижня перед лікуванням і в процесі лікування по 15 мл/кг коктейлю, до складу якого входили необхідні біологічно активні харчові добавки в кількостях, що приблизно у 200 разів менші від тих, що призначають людям масою 70 кг.

Вивчали масу тіла, трофічну, моторну і сексуальну активність та репродуктивну функцію тварин.

### Обговорення результатів дослідження

Проведеними дослідженнями встановлено, що у всіх піддослідних тварин під впливом стрептокінази настають зміни, які свідчать про омолодження їх організму. Це стосувалося передусім моторної та сексуальної активності, які значно посилювалися і вже не відрізнялися від активності у тварин зрілого віку масою  $213 \pm 24$  г. Зросло також споживання їжі та відновився блиск шерсті.

Проте найбільш переконливим доказом на користь того, що під впливом курсового застосування стрептокінази настає значне омолодження організму тварин є відновлення у них репродуктивної функції. Так, дві третини самок, які внаслідок старості вже не вагітніли, після лікування стрептокіназою завагітніли і дали життєздатне потомство (у середньому по п'ять плодів на одну самку), а дві з них приблизно через 4-5 місяців повторно завагітніли і знову дали життєздатне потомство.

Порівнюючи результати цих досліджень з даними, які ми раніше одержали при уведенні тваринам готового препарату плазміну [5], можна переконатися, що стрептокіназа зумовлює більш виражене омолодження організму, що виявилось у збільшенні кількості самок, в яких відновилася репродуктивна функція, а саме у двох третин самок проти однієї третини в прототипі.

Виникає запитання: яким чином стрептокіназа спричиняє омолодження організму?

Відомо, що вона є одним із активаторів плазміногенезу, тому внутрішньовенне уведення цього препарату зумовлює утворення значної кількості плазміну. Нами встановлено, що плазмін спричиняє суттєве посилення процесу біологічної регенерації (цито-гісто-геморегенерації) [6].

Біорегенерація, як протилежний внутрішньо суперечливий процес щодо процесу біокоагуляції, який у літньому і старечому віці є процесом фізіологічного старіння організму, зумовлює віднов-

лення (нормалізацію) всіх механізмів трофіки – ферментного, циркуляторного, ендокринного, нервового та всіх молекулярних механізмів функціонування клітин – протеїнових, нуклеїнових, ліпідних, кальцієвих, електролітно-осмотичних та ацидотичних з одночасним різким посиленням внутрішньоклітинної та клітинної регенерації. У такий спосіб біорегенерація усуває існуючі вікові дегенеративно-дистрофічні пошкодження клітин та органів [3, 6].

Враховуючи сказане, можна вважати, що багаторазове внутрішньовенне уведення тваринам стрептокінази спричиняло настільки значне посилення біорегенерації, що вона почала вже суттєво переважати над процесом біокоагуляції, тому кількість структур, що утворювалися, значно переважала над кількістю структур, які пошкоджувалися та розпадалися. Це й призвело до омолодження клітин, органів, організму з відновленням їх функцій.

Отже, у нас є достатньо підстав стверджувати, що омолодження організму можна досягнути шляхом посилення біологічної регенерації як за допомогою готового препарату плазміну, так і за допомогою активаторів ендogenous утворення плазміну – стрептокінази, урокінази та ін.

Варто зазначити, що при старінні організму практично всі компенсаторно-приспосувальні реакції не є, як прийнято вважати, механізмами антистаріння тому, що вони не протидіють старінню, а тільки пристосовують організм до життя в умовах вікових пошкоджень органів і систем організму. На відміну від них, регенераційно-нормотрофічний механізм (біорегенерація) є, як свідчать наші дані, єдиним справжнім механізмом антистаріння, оскільки лише він активно протидіє процесу старіння і здатний сповільнити його. Одночасно можна стверджувати, що саме цей механізм є єдиним справжнім механізмом омолодження тому, що тільки він може омолодити організм як складну систему, що саморегулюється.

### Висновок

Результати наших досліджень, з одного боку, підтверджують правдивість коагуляційно-гіпотрофічної теорії фізіологічного старіння організму, а з другого – відкривають реальний шлях до створення ефективного способу омолодження організму людини.

### Перспективи подальших досліджень

Будуть продовжені пошуки ферментативних методів упередження геронтологічних змін в організмі щурів.

**Література.** 1. *Monastyrsky V.A.* Realization of coagulation and regeneration processes is the main biological role of thrombin-plasmin system. Відкриття, зареєстроване Міжнародною Академією інформатизації 28.10.1997 р. №00290. 2. *Монастирський В.А.* Коагуляційно-гіпотрофічна теорія фізіологічного старіння як складова коагуляційно-регенеративної теорії вікового розвитку організму / В.А. Монастирський // Проблемы старения и долголетия. – 2004, – Т.13, №1. – С.81-99. 3. *Монастирський В.А.* Тромбін-плазмінова система – одна з основних регуляторних систем організму / В.А. Монастирський // Львів: Ліга-Прес. – 2007. – 226с. 4. *Монастирський В.А.* Тромбін-плазмінова система та історія її відкриття / В.А. Монастирський // Кровообіг та гемостаз. – 2008. – №4. – С.5-12. 5. *Монастирський В.А., Алексевиц Я.І.* Спосіб омолодження організму / В.А. Монастирський, Я.І. Алексевиц // Деклараційний патент України № 55075 А від 17.03.2003. 6. *Монастирський В.А., Гриновець В.С., Ковалишин В.І.* Роль плазміну в процесі біологічної регенерації / В.А. Монастирський, В.С.Гриновець, В.І. Ковалишин // Ж. Акад. мед. наук України. – 2006. – Т.12, № 2. – С. 348-356.

### СПОСОБ ОМОЛОЖЕНИЯ ОРГАНИЗМА ПУТЕМ УСИЛЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ С ПОМОЩЬЮ СТРЕПТОКИНАЗЫ

*В. А. Монастырский, Я. И. Алексевиц*

**Резюме.** В эксперименте на крысах показано, что с помощью курсового введения стрептокиназы можно достичь существенного омоложения организма животных вплоть до восстановления у них репродуктивной функции. Стрептокиназа, как активатор плазминогенеза, вызывает эндогенное образование значительного количества плазмина, который существенно усиливает процесс биологической регенерации

(цито-гисто-геморегенерации), что приводит к омоложению клеток, органов, организма с восстановлением их функций и компенсаторно-приспособительных возможностей.

**Ключевые слова:** старение, омоложение, регенерация, стрептокиназа.

### REJUVENESCENCE OF THE ORGANISM BY MEANS OF BIOLOGICAL REGENERATION INCREASE USING STREPTOKINASE

*V. A. Monastyrsky, Ya. I. Alekseyevych*

**Abstract.** In an experiment on rats it has been shown that using the course of streptokinase introduction it is possible to achieve significant rejuvenescence of the animals' organism up to reproductive function recovering in them. Streptokinase as plasmogenesis activation, causes endogenous formation of a considerable plasmin quantity, which significantly strengthen the process of biological regeneration (cyto- hysto- hemo-regeneration), that leads to rejuvenescence of cells, organs, organism with the renewal of their functions and compensatory-adaptable abilities.

**Key words:** aging, rejuvenescence, regeneration, streptokinase.

**Danylo Halytskyi National Medical University (Lviv)**

*Clin. and experim. pathol. - 2009. - Vol.8, №3. - P.61-63.*

*Надійшла до редакції 20.09.2009*

*Рецензент – проф. І. С. Давиденко*

*© В. А. Монастирський, Я. І. Алексевиц, 2009*



УДК 616.124.2-007.61-073.97-053

**I. Т. Найда**Буковинський державний медичний  
університет, м. Чернівці**ВПЛИВ ВІКОВИХ АСПЕКТІВ НА  
ОСОБЛИВОСТІ ЕЛЕКТРО- ТА  
ЕХОКАРДІОГРАФІЧНИХ ПРОЯВІВ  
ГІПЕРТРОФІЇ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА****Ключові слова:** гіпертрофія лівого  
шлуночка, вік.**Резюме.** З метою визначення особливостей електро- та ехокардіографічних критеріїв гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) обстежено 202 хворих на ішемічну хворобу серця, що спостерігалась у 164 (81,2%) пацієнтів, та артеріальну гіпертензію, серед яких у 156 (77,2%) випадків виявлена гіпертонічна хвороба, та в 46 (22,8%) – симптоматична гіпертензія. Встановлене переважання в осіб молодшого віку (згідно з розподілом 44-45 рр.) есенціальної гіпертензії II ст. та фракції викиду, запропоновано використання першої похідної електрокардіограми як критерій ГЛШ.**Вступ**

Гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ) у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) та ішемічну хворобу серця (ІХС) щільно пов'язана із розвитком і прогресуванням коронарної хвороби серця, цереброваскулярної патології, серцевої недостатності (СН), раптової серцевої смерті і загальної смертності, у той час як регрес ГЛШ пов'язується зі зниженням смертності від серцево-судинних захворювань.

Останні рекомендації [9] свідчать, що найбільш інформативними електрокардіографічними (ЕКГ) ознаками ГЛШ є індекс Sokolow-Lyon та Cornell вольтажний індекс.

**Мета дослідження**

Визначити взаємовідносини та інформативну цінність різних систем діагностики ГЛШ, оцінити їх у зіставленні з ехокардіографічними показниками та даними диференційованої електрокардіографії, клінічними проявами та у віковому аспекті.

**Матеріал і методи**

Обстежено 202 пацієнти, що лікувалися в обласному кардіологічному диспансері м. Чернівці, у діагнозі яких були вказівки на ГЛШ. Статевий розподіл пацієнтів свідчив про наявність серед них 86 (42,6%) чоловіків і 116 (57,4%) жінок. За розподілу за діагнозом серед обстежених пацієнтів переважали випадки ІХС – 164 (81,2%) хворих, серед яких у двох випадках діагностована стабільна стенокардія (СС) I функціонального

класу (ФК), у 63 (38,4%) – СС II ФК, у 99 (60,4%) – СС III ФК. Гіпертонічна хвороба (ГХ) виявлена в 156 (77,2%) випадках, ще в 46 (22,8%) хворих діагностована симптоматична гіпертензія (СГ). Частота розвитку СН свідчить про наявність СН I ст. у 71 (35,2%) випадку, СН II ст. у 131 (64,9%) випадку.

Із 202 обстежених пацієнтів у 161 (79,7%) спостерігали ознаки ГЛШ, що визначені клінічно за попереднього обстеження (ЕКГ, ЕхоКГ тощо) та за оцінки ефективності лікування. Аналізу підлягали наступні ЕКГ критерії визначення ГЛШ [5] – індекс Sokolow-Lyon і Cornell критерій ГЛШ [4], індекс Lewis або Gubner-Ungerleider, Фремінгемські критерії та індекси Мінесотського коду [6], критерії Scott та Romhilt-Estes [3], а також інші, менш специфічні [2; 11].

Реєстрація ЕКГ у 202 обстежених пацієнтів супроводжувалась оцінкою ознак ГЛШ за даними ультразвукового дослідження з використанням апаратів "SAL 38AS" ("Toshiba", Японія) та "Interspec XL" ("BBC Medical Electronic AB", США) на засадах рекомендацій з ехокардіографії (ЕхоКГ) [7].

Всім пацієнтам виконано оцінку диференційованої ЕКГ за сканування ЕКГ та використання напівавтоматичної графічної обробки оцифрованої першої похідної ЕКГ за методом Е.Ш.Халфен (1986). Аналізу підлягало відношення максимальної швидкості (ВМШ) змін різниці потенціалів на другому коліні зубця Т до максимальної швидкості на його першому коліні, відношення сусідніх екстремальних значень (ВСЕЗ) [1].

Статистична обробка отриманих результатів проведена згідно з даними, що представлені у вигляді середнього значення і стандартної похибки середнього ( $M \pm m$ ) в умовах математичної обробки з використанням електронної бази та програми "Microsoft Excel'2007" (Microsoft, США) з оцінкою ступеня вірогідності відмін між групами за застосування непараметричних і параметричних методів.

### Обговорення результатів дослідження

У зіставленні гендерного розподілу обстежених 86 (42,6%) чоловіків і 116 (57,4%) жінок, середній вік яких складав  $53,77 \pm 0,57$  року, відповідно груп за статтю –  $52,30 \pm 0,85$  та  $54,87 \pm 0,75$  року, встановлено, що симптоматична гіпертензія, як провокуючий чинник розвитку ГЛШ, спостерігалась у 16 з 86 чоловіків проти 30 зі 116 жінок ( $18,60 \pm 4,19$  проти  $25,86 \pm 4,06\%$ ,  $p > 0,2$ ), есенціальна гіпертензія (ЕГ) в розподілі на групи ЕГ II ст у зіставленні чоловіків і жінок складала 31 із 86 проти 38 зі 116 ( $36,04 \pm 5,17$  проти  $32,76 \pm 4,36\%$ ,  $p > 0,5$ ) відповідно, ЕГ III ст встановлена в 39 випадках із 86 проти 48 зі 116 ( $45,35 \pm 5,36$  проти  $41,38 \pm 4,57\%$ ,  $p > 0,5$ ), а отже, доведеною є можливість існування підґрунтя для виникнення ГЛШ. АГ в її різних формах визначена невірогідно частіше для ЕГ II і ЕГ III для чоловіків, на відміну від СГ, як наведено на рисунку.

Відповідно до вікового цензу (молодше/старше 44/45 рр.) визначено наступний розподіл АГ в її формі ЕГ II ст., що оптимальна для аналізу ГЛШ, яка спостерігалась у 15 із 22 осіб молодшої групи проти 54 зі 180 старшої ( $68,18 \pm 9,93$  проти  $30,00 \pm 3,41\%$ ,  $p < 0,001$ ), що свідчить про суттєве її переважання в молодшому віці, а звідси і процесів ремоделювання ЛШ, як наведено на рисунку.

Слід зазначити, що віковий розподіл у подальшому впливає і на ехокардіографічні (ЕхоКГ) показники, у тому числі відповідно до змінених параметрів довгої і короткої осі серця [8], що, у свою чергу, залежить від статі та індексу маси тіла (ІМТ), вмісту адипонектину і зростання частоти виникнення кардіоваскулярних подій [10].

Серед ЕКГ-критеріїв ГЛШ найбільшу інформативність мають критерії Scott (20,8% випадків), критерії Estes (16,8% випадків) і, так звані, інші критерії ГЛШ ( $R_{V4} < R_{V5}$  або  $R_{V4} < R_{V6}$ ;  $R_{V5,6} > 25$  мм; зміщення перехідної зони вправо ( $V_2$ ), відсутність зубців S у лівих грудних відведеннях ( $V_5$ ,  $V_6$ ); зміщення електричної осі серця вліво; депресія сегмента ST, двофазний або негативний зубець T у I, aVL та  $V_{5,6}$  та ін.), на частку яких припадає більший відсоток (78,7 - 63,9 - 15,8% випадків), ніж таких загальноприйнятих критеріїв, як індекс Sokolow-Lyon, Cornell та Фремінгемські критерії тощо.

Згідно з аналізом у сумарних системах споріднених відведень, що відображають передню/задню/перегородково/бокову стінки ЛШ, за оцінки диференційованої ЕКГ згідно з віковим розподілом 44-45 рр. вірогідних розбіжностей для ВМШ не встановлено.

Основним методом оцінки гемодинамічних показників є ЕхоКГ-дослідження. У цілому в обстеженій групі розмір лівого передсердя (ЛП) складав  $4,01 \pm 0,04$  см, аорти (Ао) –  $3,33 \pm 0,03$  см, кінцеводіастолічний розмір (КДР) –  $4,76 \pm 0,05$  см, кінцевосистолічний розмір (КСР) –  $3,17 \pm 0,04$  см, а отже, розрахунковий кінцеводіастолічний об'єм (КДО) у визначенні за методом L.E. Teicholz дорівнював  $108,47 \pm 2,62$  мл, кінцевосистолічний об'єм (КСО) –  $41,64 \pm 1,26$  мл, фракція викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) –  $62,31 \pm 0,29\%$ , товщина

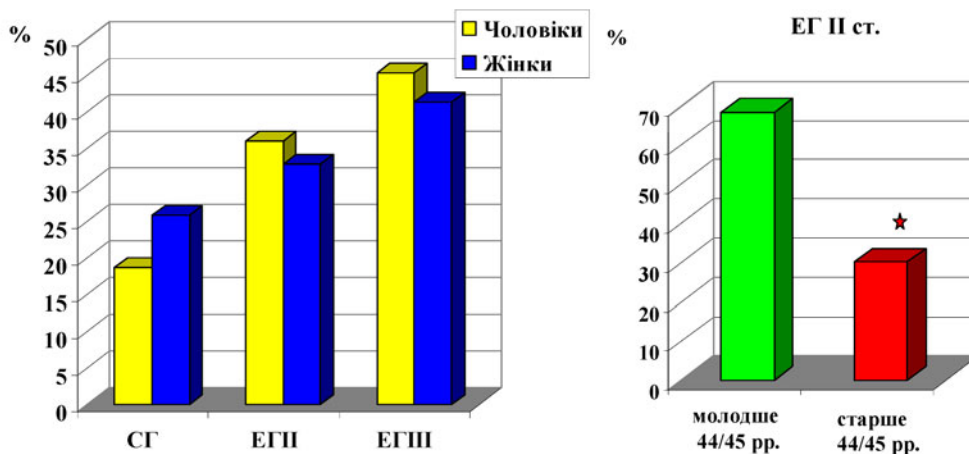


Рис. Розподіл імовірності виникнення артеріальної гіпертензії в обстежених пацієнтів залежно від гендерного та вікового аспектів

Примітка. Розбіжності між групами невірогідні для гендерного розподілу; вірогідні для вікового (молодше/старше 44/45 рр.).

міжшлуночкової перегородки в діастолі (ТМШПд) –  $1,21 \pm 0,01$  см, товщина задньої стінки ЛШ у діастолі (ТЗСд) –  $1,19 \pm 0,01$  см, правий шлуночок –  $2,35 \pm 0,01$  см.

У віковому аспекті при порівнянні показників ЕхоКГ розбіжності гемодинамічних показників недостовірні, окрім ФВ ЛШ, яка переважала в осіб молодшого віку ( $64,37 \pm 0,84$  та  $62,05 \pm 0,30\%$ ,  $p < 0,02$ ). Це, можливо, зумовлено проведеним аналізом у пацієнтів, що знаходяться на нижній межі вікового розподілу початку клімаксу 44-45 рр., а не на межі 54-55 рр.

Таким чином, у роботі визначено суттєве переважання ЕГ II ст. у молодшому віці, що активно впливає на процеси ремоделювання ЛШ, а віковий чинник є преформулюючим чинником змін ЕхоКГ-показників [8], що найбільш щільно корелює зі змінами скоротливості за аналізу ФВ. Зв'язок між системою споріднених відведень для першої похідної ЕКГ, що відображають передню/задню/перегородково/бокову стінки ЛШ, і віковим аспектом не доведений.

## Висновок

Дослідження електро- та ехокардіографічних критеріїв гіпертрофії лівого шлуночка свідчить про неоднозначність запропонованих індексів Sokolow-Lyon та Cornell, потребують розширення можливостей за використання першої похідної диференційованої електрокардіограми, можуть свідчити про вікові особливості розвитку гіпертрофії лівого шлуночка за скринінгового дослідження хворих на ішемічну хворобу серця та артеріальну гіпертензію.

## Перспективи подальших досліджень

Перспективним є дослідження вікових критеріїв гіпертрофії лівого шлуночка за використання диференційованої електрокардіографії та оцінки нейромесенджерних механізмів її розвитку та клінічного спостереження на етапі лікування.

**Література.** 1. Малиновская И. Э. Дифференцированная ЭКГ и чреспищеводная электрокардиостимуляция в диагностике ишемической болезни сердца / И.Э. Малиновская, В.К. Ташук, В.А. Шумаков // Врач. дело. – 1990. – № 3. – С. 50–52. 2. Электрокардиографическая диагностика гипертрофии миокарда левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией и избыточной массой тела / М.М. Салтыкова, Г.В. Рябыкина, Е.В. Ощепкова [и др.] // Терапевт. арх. – 2006. – Т. 78, № 12. – С. 40–45. 3. Accuracy of electrocardiography in diagnosis of left ventricular hypertrophy in arterial hypertension: systematic review / D. Pewsner, P. Juni, M. Egger [et al.] // BMJ. – 2007. – Vol. 335, № 7622. – P. 711. 4. Aktoz M. Electrocardiographic prediction of left ventricular geometric patterns in patients with essential hypertension / M. Aktoz, O. Erdogan, A. Altun // Int. J. Cardiol. – 2007. – Vol. 120, № 3. – P.

344–350. 5. Bourdillon P. J. QRS voltage criteria can be useful / P. J. Bourdillon // BMJ. – 2007. – Vol. 335, № 7624. – P. 787. 6. Electrocardiographic and echocardiographic detection of myocardial infarction in patients with left-ventricular hypertrophy / S. Cicala, R. B. Devereux, G. de Simone [et al.] The LIFE Study // Am. J. Hypertens. – 2007. – Vol. 20, № 7. – P. 771–776. 7. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 / K. Dickstein, A. Cohen-Solal, G. Filippatos [et al.] // Eur. Heart J. – 2008. – Vol. 29, N 19. – P. 2388–2442. 8. Gruner Svealy B. Gender and age related differences in left ventricular function and geometry with focus on the long axis / B. Gruner Svealy, G. Fritzon, B. Andersson // Eur. J. Echocardiogr. – 2006. – Vol. 7, № 4. – P. 298–307. 9. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the ESH and of the ESC / G. Mancia, G. De Backer, A. Dominiczak [et al.] // Europ. Heart J. – 2007. – Vol. 28, № 12. – P. 1462–1536. 10. Left ventricular hypertrophy and cardiovascular mortality by race and ethnicity / E. P. Havranek, D. B. Froshaug, C. D. Emserman [et al.] // Am. J. Med. – 2008. – Vol. 121, N 10. – P. 870–875. 11. Left ventricular hypertrophy determined by Sokolow-Lyon criteria: a different predictor in women than in men? / R. L. Antikainen, T. Grodzicki, A. J. Palmer [et al.] // J. Hum. Hypertens. – 2006. – Vol. 20, № 6. – P. 451–459.

## ВЛИЯНИЕ ВОЗРАСТНЫХ АСПЕКТОВ НА ОСОБЕННОСТИ ЭЛЕКТРО- И ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ГИПЕРТРОФИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

*И. Т. Найдя*

**Резюме.** С целью определения особенностей электро- и эхокардиографических критериев гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) обследовано 202 больных ишемической болезнью сердца, которая наблюдалась у 164 (81,19%) пациентов, и артериальной гипертензией, среди которых в 156 (77,23%) случаях обнаружена гипертоническая болезнь, и в 46 (22,77%) – симптоматическая гипертензия. Установлено преобладание у лиц младшего возраста (согласно распределения 44–45 гг.) эссенциальной гипертензии II ст и фракции выброса, предложено использование первой производной электрокардиограммы как критерий ГЛЖ.

**Ключевые слова:** гипертрофия левого желудочка, возраст.

## THE EFFECT OF AGE-RELATED ASPECTS ON THE SPECIFIC CHARACTERISTICS OF ELECTRO- AND ECHOCARDIOGRAPHIC MANIFESTATIONS OF LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY

*I. T. Naida*

**Abstract.** With the purpose of evaluating the specific characteristics of the electro- and echocardiographic criteria of left ventricular hypertrophy (LVH), the authors have examined 202 patients with coronary disease, being observed in 164 (81,2%) patients, essential hypertension having been revealed in 156 (77,2%) cases among them and symptomatic hypertension in 46 (22,8%). A predomination of essential hypertension of degree II and ejection fraction in persons of younger age (according to the distribution – 44–45 years) has been established, the use of the first electrocardiogram derivative as an LVH criterion has been suggested.

**Key words:** left ventricular hypertrophy, age.

**Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)**

*Clin. and experim. pathol. - 2009. - Vol. 8, №3. - P.64-66.*

*Надійшла до редакції 20.09.2009*

*Рецензент – проф. В. К. Ташук*

*© I. T. Naida, 2009*

УДК 616.33/34:616.379-008.64-085.275

**Ж. А. Нечіпай**Буковинський державний медичний  
університет, м. Чернівці**РОЛЬ РОЗЛАДІВ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ  
У ПРОГРЕСУВАННІ МОТОРНО-  
ЕВАКУАТОРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ШЛУНКА НА  
ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 1 ТА 2 ТИПІВ У  
ДИНАМІЦІ ЛІКУВАННЯ ЛІПОФЛАВОНОМ  
ТА РЕБАМІПІДОМ****Ключові слова:** цукровий діабет,  
діабетична гастропатія, швид-  
кість евакуаторної здатності  
шлунка, ендотеліальна дисфункція.**Резюме.** Стаття присвячується вивченню порушень моторно-  
евакуаторної функції шлунка та розладів вуглеводного обміну у  
хворих на діабетичну гастропатію. У результаті обстеження  
120 хворих на діабетичну гастропатію виявлено порушення  
моторно-евакуаторної функції шлунка. У хворих на цукровий  
діабет 1 типу спостерігалось прискорення евакуації шлункового  
вмісту, у хворих на цукровий діабет 2 типу – уповільнення.  
Призначення ліпофлавонолу та ребаміпиду зменшило прояви  
функціональної диспенсії та моторно-евакуаторної дисфункції.**Вступ**

Зростання захворюваності на цукровий діабет (ЦД), збільшення частоти розвитку його метаболічних та судинних ускладнень в Україні та у світі визначає актуальність даної проблеми [3,2]. Чільне місце серед ускладнень ЦД типу 1 та 2, зумовлених недостатністю інсуліну або інсулінорезистентністю, займають ураження шлунково-кишкового тракту, зокрема діабетична гастропатія (ДГ) [1,5].

Патогенез ураження травного тракту у хворих на ЦД є складним і до кінця не з'ясованим. Виникнення гастропатії у хворих на ЦД зумовлено низкою встановлених (гіперглікемія, дисліпідемія, глюкозотоксичність, глікозилювання структурних білків мембран) [5,9] та низкою ще не встановлених чинників, вивчення яких є актуальним. Дистрофічні зміни слизової оболонки гастро-дуоденальної зони поглиблюють розлади вуглеводного, білкового та ліпідного обмінів [4]. Наслідком є розлади моторно-евакуаторної функції шлунка, порушення кровопостачання, розвиток дистрофічних змін слизової оболонки шлунка (СОШ) [5,6]. Дослідження ймовірних механізмів розвитку зазначених розладів моторно-евакуаторної функції шлунка, змін СОШ у пацієнтів із ДГ, що розвинулась на тлі ЦД типу 1 та 2 є сьогодні актуальним та своєчасним.

**Мета дослідження**

Встановити ступінь компенсації вуглеводного обміну та вивчення ймовірних механізмів розвитку розладів моторно-евакуаторної функції шлунка у хворих на ДГ, що розвинулися на тлі ЦД типу 1 та 2.

**Матеріал і методи**

Обстежено 120 хворих на ЦД типу 1 та 2, середньої тяжкості, субкомпенсований, віком від 37 до 63 років. Хворі були розподілені на три групи. У пацієнтів 1-ї групи із ЦД типу 1 (50 осіб) та 2-ї групи із ЦД типу 2 (50 осіб) було встановлено порушення моторно-евакуаторної функції шлунка. Групу порівняння (3 група) склали 20 пацієнтів на ЦД типу 1 (10) та типу 2 (10) без ознак ДГ. Ступінь компенсації вуглеводного обміну вивчали за рівнем глікемії натще та через 2 години після навантаження глюкозою (глюкозотолерантний тест) глюкозо-оксидазним методом, вмістом у крові інсуліну натще (DRG System), вмістом у крові глікозилюваного гемоглобіну (HbA1c) за допомогою стандартних наборів "Danish Ltd" (м. Львів) за методом А.В. Королева. Ступінь інсулінорезистентності вивчали за індексами ІР: індекс глюкоза (ммоль/л)/інсулін (мкОД/мл); індекс НОМА-ІР (D. R. Matthews et al.). Діагноз ДГ встановлювали на підставі скарг на постійне відчуття переповнення, дискомфорту, іноді болю в епігастральній ділянці, зниження апетиту [5, 6]. Ультразвукове дослідження евакуаторної здатності шлунка виконували на апараті "Logiq 5" виробництва США з використанням датчика 3,5 МГц натщесерце та із навантаженням 500-700 мл дегазованої води. За динамікою зміни площі антрального відділу визначали показник швидкості евакуації шлунка (ШЕШ) та час напіввиведення ( $T_{50}$ , хв):  $ШЕШ = [(Sa\ t / Sa\ t0) - 1] \times 100\%$ , (2),  $Sa\ t$  — площа поперечного перетину антрального відділу шлунка через 20, 40, 60 хвилин від початку дослідження,  $cm^2$ ;  $Sa\ t0$  — площа поперечного пере-

тину антрального відділу шлунка безпосередньо після тестового сніданку,  $\text{cm}^2$ .  $T_{50}$  – розцінювали, як певну тимчасову крапку, у котрій фіксували евакуацію 50% первинного об'єму шлунка. Функціональний стан ендотелію досліджували за концентрацією стабільних метаболітів монооксиду нітрогену (NO) - нітрагів та нітритів (за L.C.Green, 1982), активністю індукцибельної NO-синтази (iNOS).

Розподіл на групи здійснювали згідно з принципом рандомізації: репрезентативність груп із однорідністю за віком ( $\chi^2$  між 1 та 2 групами - 0,003 ( $p=0,959$ )), статтю ( $\chi^2$  між 1 та 2 групами - 0,357 ( $p=0,612$ )), ступенем компенсації ЦД ( $\chi^2$  - 0,391 ( $p=0,735$ )). Статистичну обробку результатів проводили за допомогою параметричних та непараметричних методів варіаційної статистики, кореляційно-регресійного аналізу.

У комплексну терапію хворих 1-ї та 2-ї групи включали засоби для корекції глікемічного профілю крові: інсулін за схемою (1 група) та метформін у таблетках по 500 мг 2 рази на день (2 група). За випадковою ознакою 1 та 2 група розподілені на дві підгрупи: 1А, яка отримувала ліпофлавін (лецитин 550 мг, кверцетин 15 мг), розчинений у 20 мл ізотонічного розчину натрію хлориду доведено краплинно упродовж 10 днів, ребапілід у таблетках по 100 мг 3 рази на день упродовж 14 днів та тіотріазолін 2,5%, 2мл упродовж 14 днів; 2А група також отримувала ліпофлавін упродовж 10 днів, ребапілід у таблетках по 100 мг 3 рази на день упродовж 14 днів та тівортину аспарат внутрішньо, під час їди, по 5мл (1 г) 4 рази на добу упродовж 14 днів. 1В та 2В групи отримували вітамін В6 5%, 2мл упродовж 14 днів

### Обговорення результатів дослідження

Аналіз результатів дослідження показників вуглеводного обміну вказував на суттєву гіперглікемію натще у обох групах. Зокрема показник у 1-ї групі перевищував дані ПЗО у 2,2 раза, а у 2-ї групі у 1,4 раза ( $p<0,05$ ). Дослідження рівня інсуліну в крові у

хворих 1-ї групи виявило вірогідну гіпоінсулінемію, яка була нижчою за показник у ПЗО у 1,3 раза ( $p<0,05$ ). При дослідженні вмісту інсуліну у хворих 2-ї групи виявили вірогідну гіперінсулінемію, яка перевищувала показник ПЗО у 3,9 раза ( $p<0,05$ ), а також підвищення нормативних показників інсуліну у 2,4 раза після навантаження глюкозою. У хворих 2-ї групи обчислення індексів ІР вказувало на наявність істотної інсулінорезистентності. При визначенні індексу маси тіла показник у хворих 2-ї групи перевищував контроль на 37,9% ( $p<0,05$ ). Результати обчислення індексу Саго: глюкоза/інсулін показали, що у хворих 2-ї групи індекс ІР був нижчим за показник ПЗО на 21,3% ( $p<0,05$ ), а індекс НОМА ІР перевищив у 3,7 раза контроль. Підвищений рівень HbA у обох групах на 54,7% та 75,1% ( $p<0,05$ ) вказує на тривалу персистуючу глікемію. Рівень HbA перебував у прямій кореляційній залежності з порушенням моторно-евакуаторної функції шлунка у обох обстежуваних групах ( $r=0,71$ ,  $p<0,05$  та  $r=0,53$ ,  $p<0,05$ ) (табл.1).

Аналіз проведених досліджень показав, що у хворих на ЦД встановлено істотні порушення моторно-евакуаторної функції шлунка в 1-й та 2-й групах порівняння. Зокрема, у хворих 1-ї групи при ультрасонографічному дослідженні було встановлено прискорення евакуаторної здатності шлунка у 35% осіб, що корелює з вірогідним збільшенням вмісту в крові метаболітів NO у 1,3 рази у порівнянні з показниками ПЗО ( $p<0,05$ ) у 25% випадків ( $n=50$ ) та підвищенням активності індукцибельної NO-синтази (iNOS) у 77% ( $n=50$ ), вірогідною гіперглікемією (81%) та гіпоінсулінемією (78%) ( $n=50$ ).

У хворих 2-ї групи відмічалось переважання ознак уповільнення пасажу у 42% випадків, різке уповільнення ШЕШ у 11% випадків, деяке прискорення евакуації шлункового вмісту у 16% осіб ( $n=50$ ). У 77% обстежених хворих 2 групи спостерігалось вірогідне зниження NO у 1,5 рази у порівнянні з показниками ПЗО ( $p<0,05$ ), підвищення активності

Таблиця 1

Показники вуглеводного обміну у хворих на цукровий діабет 1 та 2 типів із функціонально-морфологічними змінами шлунка ( $M \pm m$ )

Показник	ПЗО, n=30	Хворі на ЦД 1 типу (група 1), n=60	Хворі на ЦД 2 типу (група 2), n=60
Глюкоза натще, ммоль/л	4,43±0,321	11,56±0,451*	10,34±1,341***
Глюкоза через 2 год, ммоль/л	6,12±0,453	-	15,76±0,722*
Інсулін натще, мкОД/л	9,45±1,432	7,43±0,128*	39,09±1,341***
Інсулін через 2 год, мкОД/л	21,54±2,546	-	46,98±1,367*
Індекс ІР: глюкоза/інсулін	0,57±0,076	-	0,26±0,621*
Hb A1C, %	5,07±0,654	9,89±0,721	9,54±2,083***
Індекс НОМА ІР	1,43±0,323	-	5,34±1,723*
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	21,09±1,265	-	31,9±0,321*

Примітка. \* - різниця вірогідна у порівнянні з показником у практично здорових осіб ( $p<0,05$ ); \*\* - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих 1-ї групи ( $p<0,05$ ).

Показник швидкості евакуаторної здатності шлунка та функції ендотелію у хворих на цукровий діабет 1 (1-ша група) та 2 типу (2-га група) (M±m)

Показники	ПЗО, n=20	Група 1, n=50	Група 2, n=50
NO, мкмоль/л	14,57 ± 1,475	19,62 ± 0,548 *	9,51 ± 0,632 */**
iNOS, нмоль/годхл	0,51 ± 1,578	1,19 ± 1,563 *	1,07 ± 1,343 */**
ШЕШ, %	50,50 ± 2,014	77,10 ± 7,387 *	42,10 ± 6,287 */**

**Примітка.** \* - різниця вірогідна у порівнянні з показником у практично здорових осіб (p<0,05); \*\* - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих 2-ї групи (p<0,05).

iNOS, рівня глікозилизованого гемоглобіну та рівня глюкози сироватки крові у 1,5, 1,2 та 2 рази відповідно (p<0,05). У хворих 3-ї групи при ультразвукографічному дослідженні змін виявлено не було (табл.2).

При аналізі показників у динаміці лікування у 88% хворих 1А та 2А групи зменшилися прояви ДГ. У 65% зареєстрували тенденцію до нормалізації ШЕШ.

### Висновки

1. У хворих 1-ї групи передумовами розвитку ДГ є натщесерцева гіперглікемія, зростання ступеня глікозилювання транспортних білків, гіпоінсулінемія та, як наслідок, розвиток феномену глюкозотоксичності, який реалізувався шляхом прямого токсичного впливу глюкози на компоненти клітинних мембран ендотелію шлунка.

2. У хворих 2-ї групи метаболічними передумовами розвитку ДГ є вірогідна натщесерцева та постпрандіальна гіперглікемія, гіперінсулінемія, зростання ступеня глікозилювання білків крові та ступеня інсулінорезистентності. Отже, отримані результати засвідчують порушення вуглеводного обміну в обох групах та можливий токсичний вплив глюкози на базальну мембрану ендотеліальних клітин шлунка.

3. Показник уповільнення евакуаторної здатності шлунка знаходиться у прямій кореляційній залежності до натщесерцевої гіперглікемії та зростання ступеня глікозилювання транспортних білків.

4. Призначення ліпофлавонолу та рабеміпіду зменшило прояви функціональної диспепсії (88% хворих), покращило стан мікроциркуляції слизової оболонки шлунка, у 65% зареєстрували тенденцію до нормалізації ШЕШ.

### Перспективи подальших досліджень

Перспективи подальших досліджень полягають у розробці диференційованих методів корекції моторно-евакуаторних порушень та лікуванні ендотеліальної дисфункції у хворих на ДГ.

**Література.** 1. Волков В. С. Состояние микроциркуляции и эндотелиальной дисфункции у больных сахарным диабетом 2-го типа и артериальной гипертензией / В. С. Волков, Е. В. Руденко // Клиническая медицина. - 2008. - № 3. - С. 41-43. 2. Ковальова О. М. Роль інсулінорезистентності в розвитку

метаболічного синдрому / О. М. Ковальова, Н. О. Кравченко, С. В. Виноградова // Кровообіг та гемостаз. - 2008. - № 1. - С. 60-65. 3. Титов В. Н. Анатомические и функциональные основы эндотелий зависимой вазодилатации, оксид азота и эндотелин / В. Н. Титов // Российский кардиологический журнал. - 2008. - № 1. - С. 71-85. 4. Фадеев Г. Д. Диабетическая гастропатия: сучасний стан проблеми / Фадеев Г. Д., Можина Т. Л. // Сучасна гастроентерол. - 2006. - №2 (28). - С. 89-96. 5. Pawlak K. Oxidative stress - a link between endothelial injury, coagulation activation, and atherosclerosis / Pawlak K., Naumnik B., Brzosko S. [et al.] // Am. J. Nephrol. - 2004. - Vol. 24, N1. - P.154-161. 6. Stassen M. P. Diabetic gastroparesis / Stassen M. P. Clinique A. Renald // Rev. med. liede. - 2005. - №60 (5-6). - P. 509-515.

### РОЛЬ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА И ПРОГРЕССИРОВАНИЕ МОТОРНО-ЭВАКУАТОРНОЙ ДИСФУНКЦИИ ЖЕЛУДКА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 И 2 ТИПОВ В ДИНАМИКЕ ЛЕЧЕНИЯ ЛИПОФЛАВОНОМ И РЕБАМИПИДОМ

*Ж. А. Нечипай*

**Резюме.** Стаття посвящена исследованию моторно-эвакуаторной функции желудка у больных диабетической гастропатией. В результате обследования 120 больных с диабетической гастропатией обнаружены нарушения моторно-эвакуаторной функции. У больных сахарным диабетом типа 1 наблюдалось ускорение пассажа содержимого желудка. У больных сахарным диабетом типа 2 – замедление. Назначение липофлавонолу и рабеміпіду уменьшило проявления функциональной диспепсии и моторно-эвакуаторной дисфункции желудка у больных сахарным диабетом.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, диабетическая гастропатия, скорость эвакуации, эндотелиальная дисфункция.

### CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDERS AND PROGRESSION OF MOTOR DISORDERS OF THE STOMACH IN DIABETES MELLITUS TYPE 1 AND 2 PATIENTS IN DINAMIC OF TREATMENT BY LYPOFLAVON AND REBAMIPID

*Zh. A. Nepochay*

**Abstract.** The article deals with the research of motor-evacuative function of the stomach in 120 patients with diabetic gastropathy suffering diabetes mellitus type 1 and 2. The conclusion was made that diabetes mellitus type 1 patients had accelerated motor function of the stomach. 1. Diabetes mellitus type 2 have delayed motor evacuative function. It depended on concentration of nitric oxide in serum and inducible NO- synthase activity. Treatment by lipoflavon and rebamipid reduced clinical presentations of gastric indigestion and motor disorders.

**Key words:** diabetes mellitus type 1 and 2, diabetic gastropathy, nitric oxide, motor disorders.

**Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)**

*Clin. and experim. pathol. - 2009. - Vol.8, №3. -P.67-69.*

*Надійшла до редакції 20.09.2009*

*Рецензент – проф. О. І. Волошин*

*© Ж. А. Нечипай, 2009*

УДК 61:340.6:616-001.85+616-001.5]:612.013-073

О. В. Павлюкович  
В. Т. Бачинський  
О. Я. Ванчуляк

Буковинський державний медичний  
університет, м. Чернівці

## ДОСЛІДЖЕННЯ КОРЕЛЯЦІЙНИХ ПАРАМЕТРІВ ПОЛЯРИЗАЦІЙНИХ ЗОБРАЖЕНЬ ТКАНИНИ МІОКАРДА ДЛЯ ДИФЕРЕНЦІАЦІЇ НАСТАННЯ СМЕРТІ В РЕЗУЛЬТАТІ МЕХАНІЧНОЇ АСФІКСІЇ АБО КРОВОВТРАТИ

**Ключові слова:** смерть, асфіксія,  
крововтрата, лазер, поляриметрия.

**Резюме.** Робота спрямована на виявлення об'єктивних критеріїв диференційної діагностики смерті при механічній асфіксії та крововтраті методами лазерної поляриметрії.

### Вступ

Встановлення причини смерті є прямим професійним обов'язком судово-медичного експерта. Нерідко це завдання є складним для вирішення через відсутність обставин та об'єктивних даних, які могли б вказувати на можливу причину настання смерті.

### Мета дослідження

Виявити оптичні поляризаційні зміни біологічних тканин організму людини для диференційної діагностики причини смерті.

### Матеріал і методи

Для виконання даного дослідження було використано зрізи міокарда від 14 осіб з відомою причиною смерті та часом її настання, різної статі, які померли внаслідок механічної асфіксії – тип “А” (7 випадків) та крововтрати – тип “К” (7 випадків). Із вилучених шматочків за допомогою заморожувального мікротому отримували нативні зрізи товщиною 60 мкм.

На рис. 1 показано традиційну оптичну схему вимірювання азимутів поляризації поля розсіяного лазерного випромінювання [1].

Випромінювання гелій-неонового лазера 1 проходить крізь коліматор 2, який формує пучок паралельних променів. Останні спрямовуються на поляризатор 3, площина пропускання світлових коливань якого лежить у площині падіння. У результаті формується плоскополяризований лазерний пучок з азимутом поляризації  $0^0$  відносно площини падіння. Даний пучок проходить крізь шар біологічної тканини 4. За допомогою мікрооб'єктиву 5 зображення біологічного об'єкту проходить крізь аналізатор 6 і формується в площині цифрової камери 7 з'єднаної з персональним комп'ютером 8.

Методика вимірів стану поляризації в кожній точці лазерного зображення біологічної тканини складалася в наступному:

- Обертанням аналізатора 6 (рис. 1) визначалися мінімальний ( $I_{\min}$ ) і максимальний ( $I_{\max}$ ) рівні інтенсивності, а також кут повороту аналізатора  $\aleph$ , якому відповідає мінімальний рівень інтенсивності ( $I_{\min}$ ).

- Значення азимута  $\alpha$  і еліптичності поляризації  $\beta$  в межах кожного пікселя CCD-камери визначалися за допомогою співвідношень:

$$\alpha = \aleph + \frac{\pi}{2}; \quad (1)$$

$$\beta = \arcsin \frac{I_{\min}}{I_{\max}}. \quad (2)$$

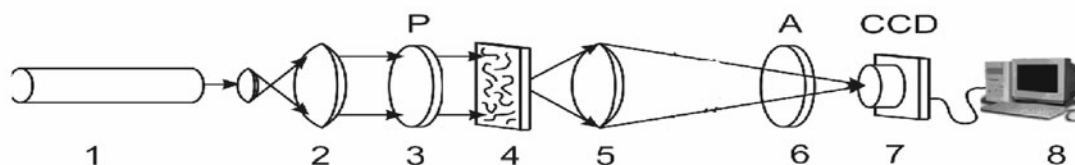


Рис. 1. Оптична схема поляриметра, де 1 – He-Ne лазер; 2 – коліматор; 3, 6 – поляризатор та аналізатор відповідно; 4 – об'єкт дослідження; 5 – мікрооб'єктив; 7 – CCD камера; 8 – персональний комп'ютер

Використовувалося автокореляційне порівняння координатної структури фотометричних розподілів  $z(x, y)$  лазерних зображень тканини міокарда з використанням відомої функції  $G(\Delta x, \Delta y)$  [7]

$$G(\Delta x, \Delta y) = \lim_{\substack{x \rightarrow 0 \\ y \rightarrow 0}} \frac{1}{X_0 Y_0} \int_0^x \int_0^y [z(x, y)][z(x - \Delta x, y - \Delta y)] dx dy$$

Тут  $(\Delta x, \Delta y)$  “кроки” з якими змінюються координати  $(x, y)$  розподілу сукупності параметрів  $z(x, y)$  лазерного зображення, досліджуваного зразку тканини міокарда.

Для частотного аналізу сукупності розподілів  $z(x, y)$  розраховувалися автокореляційні функції  $G(\Delta x, \Delta y)$  і знаходилися відповідні спектри потужності [1]. Далі обчислювалися  $\log$ - $\log$  залежності спектрів потужності  $\log PSD(z) - \log(d^{-1})$ , де  $d^{-1}$  просторові частоти, що визначаються геометричними розмірами  $(d)$  структурних елементів лазерних зображень зразків тканини міокарда.

### Обговорення результатів дослідження

Із метою знаходження об'єктивних критеріїв диференціації причини настання смерті на першому етапі ми скористалися методом прямого поляриметравання лазерних зображень гістологічних зрізів. Даний підхід у сукупності із кореляційним аналізом одержаних даних був з успіхом апробований у завданні визначення давності настання смерті [2].

На рис. 2 приведена серія лазерних зображень [3-9] гістологічних зрізів тканини міокарда “А” і “К” типів.

З одержаних результатів видно, що порівняльний візуальний аналіз поляризаційних зображень гістологічних зрізів тканин міокарда одержаних у співвісних поляризаторі і аналізаторі не може бути використаний для об'єктивної диференціації причини настання смерті – структура розподілів інтенсивності відповідних зображень достатньо близька.

Поляризаційно візуалізовані зображення тканини міокарда у перехрещених (“б”, “г”) поляризаторі і аналізаторі вказують на наявність оптично анізотропної складової, що виявляється в наявності областей “просвітлення” за рахунок формування еліптично поляризованих або деполаризованих хвиль у ділянках крововиливів.

Для зрізу тканини міокарда “А” типу характерним є дещо більший рівень інтенсивності лазерного випромінювання. Дана обставина якісно свідчить про більш високе кровонасичення біологічної тканини, проте кількісно оцінити не виявляється можливим.

На серії рис. 3 і рис. 4 приведені результати дослідження автокореляційних функцій (АКФ) і спектрів потужності координатного розподілу азимутів поляризації лазерних зображень гістологічних зрізів тканини міокарда “А” і “К” типів.

З порівняльного візуального аналізу одержаної інформації видно, що координатна структура розподілів азимутів поляризації в зображеннях зразків обох типів достатньо ідентична – відповідні АКФ і спектральні густини потужностей достатньо близькі за своєю структурою.

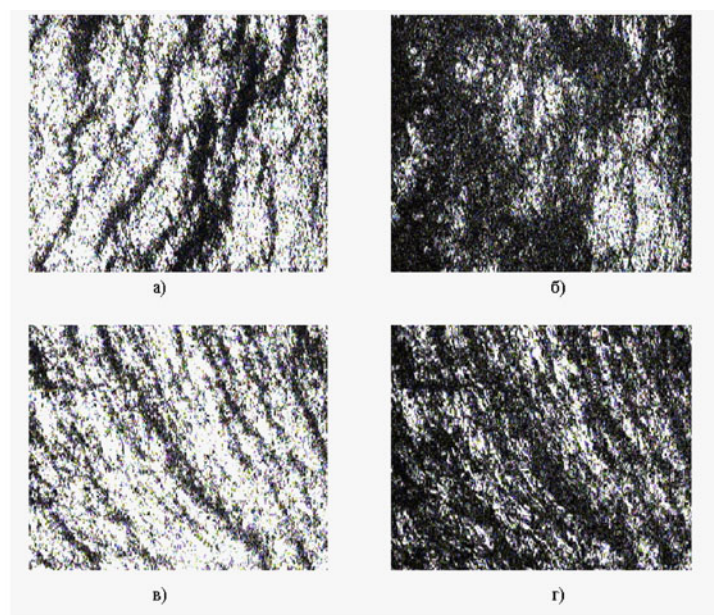


Рис. 2. Поляризаційні зображення у співвісних (“а”, “в”) і перехрещених (“б”, “г”) поляризаторі і аналізаторі тканини міокарда “А” - типу (“а”, “б”) і “К” - типу (“в”, “г”)



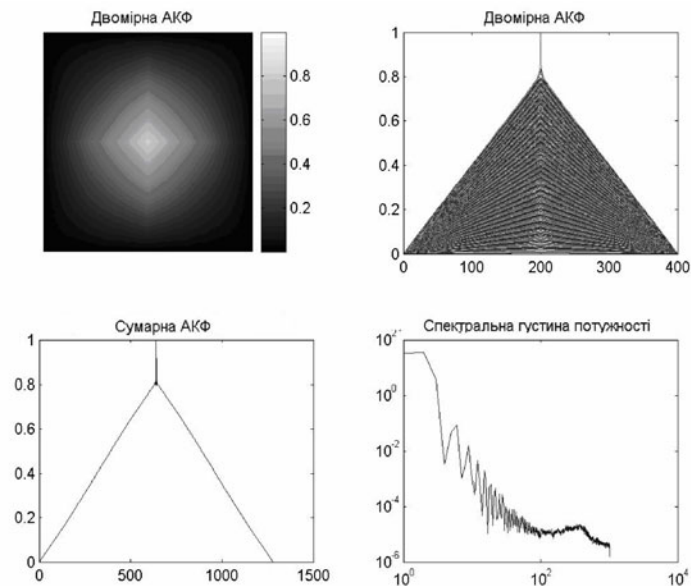


Рис. 3. Автокореляційні функції і спектр потужності розподілу значень азимутів поляризації зображення тканини міокарда "А" типу

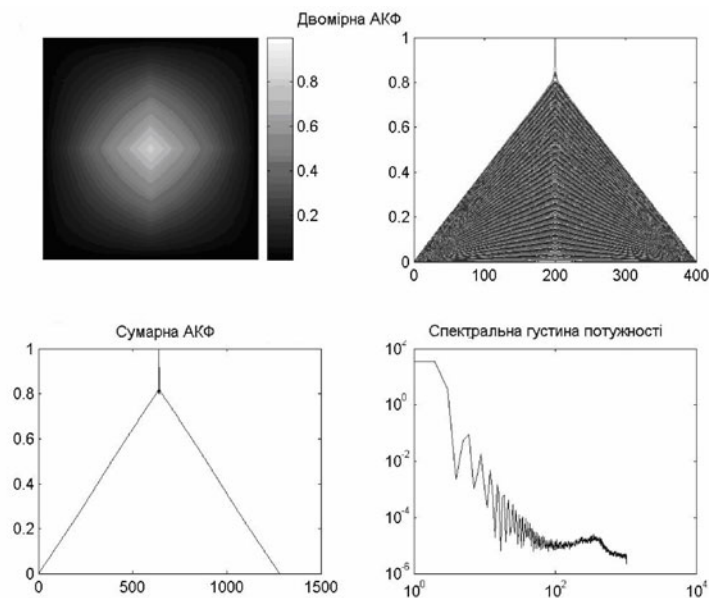


Рис. 4. Автокореляційні функції і спектр потужності розподілу значень азимутів поляризації зображення тканини міокарда "К" типу

Проте, більш детальний аналіз, заснований на співставленні об'єктивних параметрів [9]:

- півщини автокореляційних функцій  $Q[G(\Delta x, \Delta y)=0,5]$ ;

- дисперсії флуктуацій  $\log\text{-}\log$  залежностей спектрів потужності  $\log PSD(z)\text{-}\log(d^{-1})$ ,

виявив наступні критерії диференціації зразків тканини міокарда "А" і "К" типу (табл.).

Як видно з результатів, наведених у таблиці, поляризаційні зображення зразків тканини міокарда "А" типу володіють суттєво іншими кореляційними параметрами, ніж аналогічні лазерні зображення зразків "К" типу.

Значення півщини АКФ розподілів азимутів поляризації зображення тканини міокарда "А" типу практично вдвічі більші ніж аналогічний

Статистично усереднені значення півширини автокореляційних функцій і дисперсії флуктуацій спектрів потужності розподілів азимутів поляризації лазерних зображень тканини міокарда "А" і "К" типу

Досліджувані критерії	Причина настання смерті	
	Асфіксія	Крововтрата
Півширина АКФ, $Q[G(\Delta x, \Delta y)=0,5]$	$0,47 \pm 0,046$	$0,24 \pm 0,254$
Дисперсія, $D$	$0,24 \pm 0,027$	$0,16 \pm 0,018$

параметр  $Q[G(\Delta x, \Delta y)=0,5]$  для лазерних зображень гістологічних зрізів "К" типу.

Величини дисперсій флуктуацій спектрів потужності розподілів азимутів поляризації лазерних зображень тканини міокарда "А" і "К" типу відрізняються на 40-45%.

### Висновки

При вивченні матеріалів експериментальних досліджень диференціації причини настання смерті в результаті механічної асфіксії або крововтрати шляхом дослідження кореляційної структури двовимірних розподілів поляризації лазерних зображень серії гістологічних зрізів тканини міокарда, нами встановлена ефективність кореляційного аналізу поляризаційних зображень зразків тканини міокарда для диференціації причин настання смерті.

### Перспективи подальших досліджень

Враховуючи отримані результати очевидними є перспективи проведення розширеного аналізу досліджень направлених на встановлення об'єктивних критеріїв діагностики причини смерті шляхом використання методів лазерної поляриметрії.

**Література.** 1. *Angelsky O.V.* Polarization-correlation mapping of biological tissue coherent images / O.V. Angelsky, A.G. Ushenko, Yu.A. Ushenko, et al. // *J. Biomed. Opt.*, 10, No.6, 064025, 2005. 2. *Ushenko A.G.* Laser Polarimetry of Biological Tissue. Principles and Applications / A.G. Ushenko, V.P. Pishak // in *Coherent-Domain Optical Methods. Biomedical Diagnostics, Environmental and Material Science* / ed. V. Tuchin. - Kluwer Academic Publishers, 2004. - P.67. 3. *J.F. de Boer* Two dimensional birefringence imaging in biological tissue using phase and polarization sensitive optical coherence tomography / J. F. de Boer, T. E. Milner, J. S. Nelson // in *Trends in Optics and Photonics (TOPS): Advances in Optical Imaging and Photon Migration*. - OSA, Washington, DC, 1998. 4. *J. F. de Boer* Determination of the depth-resolved Stokes parameters of light backscattered from turbid media by use of polarization-sensitive optical coherence

tomography / J. F. de Boer, T. E. Milner, J. S. Nelson // *Opt. Lett.* - 1999. - Vol. 24. - P. 300-302. 5. *Handbook of Optical Coherence Tomography*; edited by B.E. Bouma and G.J. Tearney // *Polarization-sensitive optical coherence tomography* / J. F. de Boer, T. E. Milner, M. G. Ducros [et al.] - Marcel Dekker Inc.: New York, 2002. - P. 237-274. 6. *Morgan S. P.*, Effects of polarization state and scatterer concentration on optical imaging through scattering media / S. P. Morgan, M. P. Khong, M. G. Somekh // *Appl. Opt.* - 1997. - V.36. - P.1560-1565. 7. *Demos S. G.* Optical polarization imaging / S. G. Demos R.R. Alfano // *Appl. Opt.* - 1997. - V.36. - P.150-155. 8. *Jacques S. L.* Imaging superficial tissues with polarized light / S. L. Jacques, J. R. Roman, K. Lee. // *Lasers in Surg. & Med.* - 2000. - V.26. - P.119-129. 9. *Ушенко О. Г.* Лазерна поляриметрична діагностика в біології та медицині / О. Г. Ушенко, В. П. Пішак, О. В. Ангельський. - Чернівці : Медакадемія, 2000. - 305 с.

### ИССЛЕДОВАНИЕ КОРРЕЛЯЦИОННЫХ ПАРАМЕТРОВ ПОЛЯРИЗАЦИОННЫХ ИЗОБРАЖЕНИЙ ТКАНИ МИОКАРДА ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЦИИ НАСТУПЛЕНИЯ СМЕРТИ ПРИ МЕХАНИЧЕСКОЙ АСФИКСИИ ИЛИ КРОВОПОТЕРЕ

*О. В. Павлюкович, В. Т. Бачинский, О. Я. Ванчуляк*

**Резюме** Работа направлена на определение объективных критериев дифференциальной диагностики смерти при механической асфиксии и кровопотере методами лазерной поляриметрии.

**Ключевые слова:** смерть, асфиксия, кровопотеря, лазер, поляриметрия.

### CORRELATION PARAMETERS STUDY OF POLARIZATION IMAGE OF MYOCARDIAL TISSUE OF DIFFERENTIAL CAUSE OF DEATH IN MECHANICAL ASPHYXIA AND BLOOD LOSS

*O. V. Pavlyukovich, V. T. Bachynskiy, O. Y. Wanchulyak*

**Abstract.** The article deals with finding out objective criterias of differential diagnosis of death caused by mechanical asphyxia and blood loss by means of laser polarization.

**Key words:** death, asphyxia and blood loss laser, polarization.

**Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)**

*Clin. and experim. pathol.* - 2009. - Vol.8, №3. - P.70-73.

Надійшла до редакції 20.09.2009

Рецензент – проф. М. В. Шаплавський

© О. В. Павлюкович, В. Т. Бачинський, О. Я. Ванчуляк, 2009

УДК 616.12-008.331.1:616.379-008.64]:577.1

**О. А. Петринич**Буковинський державний медичний  
університет, м. Чернівці**ПЕРОКСИДНЕ ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ  
Й АНТИОКСИДАНТНИЙ ЗАХИСТ  
У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ  
ТА В ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ  
ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ**

**Ключові слова:** гіпертонічна хвороба, пероксидне окиснення ліпідів, антиоксидантний захист, цукровий діабет 2-го типу.

**Резюме.** Обстежено 75 хворих на гіпертонічну хворобу та в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу. Вивчали показники пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту. Встановлено, що у хворих на гіпертонічну хворобу та в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу має місце активація пероксидного окиснення ліпідів та зниження антиоксидантного захисту. Вищий рівень продуктів пероксидного окиснення ліпідів спостерігається у хворих на гіпертонічну хворобу за наявності цукрового діабету 2-го типу.

**Вступ**

За результатами досліджень останніх років, серед головних причин, які зумовлюють підвищення артеріального тиску, називають порушення функції і структури біологічних мембран, що пов'язують з активацією пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) [14]. Порушення динамічної рівноваги у системі ПОЛ та антиоксидантного захисту (АОЗ) призводить до розвитку так званого оксидативного стресу, що є вагомою патогенетичною ланкою розвитку артеріальної гіпертензії (АГ) [19]. При цукровому діабеті (ЦД) 2-го типу та його судинних ускладненнях активація вільнорадикальних процесів також є невід'ємною частиною метаболічних порушень [7].

Однією з основних мішеней активних форм кисню (АФК) є ендотелій. Зростання генерації АФК неминує призводить до нездатності ендотелію адаптуватися до мінливих умов гемодинаміки, що проявляється посиленням вазоконстрикції. Основою для цього є зниження синтезу і окисне руйнування оксиду азоту (NO). Під впливом АФК зменшується експресія NO-синтетази (eNOS), знижується концентрація необхідних кофакторів NO [16]. Іншим механізмом розвитку дисфункції ендотелію є апоптоз ендотеліальних клітин, що індукується супероксид-аніонами (утворюються при взаємодії вільних радикалів з ядерною і мітохондріальною ДНК) і пероксинітридом (виникає при окисненні NO). Окрім того, АФК зумовлюють активацію тканинного ангіотензинперетворюючого ферменту та зростання синтезу ендотеліну-1 [3]. Отже, вивчення процесів

пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту при артеріальній гіпертензії є досить важливим.

**Мета дослідження**

Вивчити стан пероксидного окиснення ліпідів й антиоксидантного захисту та їх взаємозв'язок із показниками антропометрії, інсулінорезистентності, вуглеводного та ліпідного обміну у хворих на гіпертонічну хворобу та в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу.

**Матеріал і методи**

Обстежено 75 хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) I-II стадій згідно з критеріями ВООЗ/МОАГ 1999 р., у т.ч. 33 хворих на ЦД 2-го типу. Хворі на ГХ сформували I групу обстежуваних (42 особи), до II групи увійшли хворі на ГХ у поєднанні з ЦД 2-го типу (33 особи). Контрольну групу становили 24 практично здорові особи, репрезентативні за віком і статтю.

Не залучались у дослідження пацієнти з вторинними артеріальними гіпертензіями, серцевою недостатністю III-IV функціонального класу за класифікацією NYHA, перенесеним менше, ніж 6 місяців тому гострим інфарктом міокарда, нестабільною стенокардією, гострим порушенням мозкового кровообігу, декомпенсованими захворюваннями нирок, печінки, психічними розладами, онкологічними хворобами, вагітністю.

У пацієнтів детально вивчали анамнез, проводили фізикальне та лабораторно-інструментальне обстеження. Офісне вимірювання систолічного

(САТ) та діастолічного (ДАТ) артеріального тиску проводили на початку дослідження після 7-денної (у разі необхідності) відміни всіх антигіпертензивних препаратів. Комплексне обстеження пацієнтів включало також добове монітування артеріального тиску, ЕКГ, Ехо-КГ, УЗО нирок, офтальмоскопію очного дна.

Кров для біохімічного дослідження брали із ліктьової вени вранці натще. Концентрацію глюкози в плазмі венозної крові визначали глюкозооксидазним методом натще [4]. Рівень у крові інсуліну та С-пептиду натще досліджували з використанням стандартних радіоімунологічних наборів фірми DRG International Inc (США) методом імуноферментного аналізу.

Вимірювали антропометричні показники: масу тіла, ріст, окружність талії (ОТ) та стегон (ОС), розраховували індекс маси тіла (ІМТ) як відношення маси тіла (кг) до зросту (м) у квадраті, визначали співвідношення ОТ/ОС.

Для оцінки ступеня резистентності до інсуліну використовували малу модель гомеостазу (Homeostasis Model Assessment – НОМА) з визначенням показника НОМА-ІР. Вміст у крові глікозильованого гемоглобіну досліджували за допомогою стандартних наборів реактивів “Simko Ltd” (м. Львів) за методом В.А. Корольова [5].

Стан ліпідного обміну вивчали шляхом визначення загального холестеролу (ХС), холестеролу ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), триацилгліцеролів (ТГ) з використанням діагностичних стандартних наборів фірми “Simko Ltd” (м. Львів). Рівень холестеролу ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) визначали за формулою W. Friedewald:  $ХС\ ЛПНЩ = 3ХС - (ХС\ ЛПВЩ + ТГ/2,22)$ .

Вміст у крові продуктів ПОЛ – сполук з ізольованими подвійними зв'язками (ІПЗ), дієнових кон'югатів (ДК), кетодієнів та спряжених трієнів (КСТ) вивчали за методом І.А. Волчегорського і співав. [12], малонового альдегіду (МА) плазми та еритроцитів – за Ю.А. Владимировим, А.І. Арчаковим [2]. Активність глутатіону відновленого (ГВ) досліджували титраційним методом за О.В. Травіною в модифікації І.Ф. Мещишена [10], глутатіонпероксидази (ГП) та глутатіон-S-трансферази (ГТ) – за І.Ф. Мещишеним [9, 10], каталази (КТ) – за М.А. Королюк та співав. [6].

Дослідження виконані з дотриманням основних положень GCP (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2000 рр.) і наказу МОЗ України №281 від 01.11.2000 р.

Отримані результати дослідження обробляли за допомогою методів варіаційної статистики з визначенням середніх арифметичних величин (М) та стандартної похибки (m). Оцінку різниці сукупностей вибірки проводили, використовуючи t-критерій Стьюдента. За вірогідну приймали різницю при  $p < 0,05$ . Для виявлення наявності і сили зв'язку між факторами вираховували коефіцієнт рангової кореляції Spearman – r. Статистично вірогідними вважали результати при рівні значимості  $p < 0,05$ . Математична обробка отриманих проводилася з використанням пакетів прикладних програм “Microsoft® Excel® 2000”, “STATISTICA® 6.0”.

### Обговорення результатів дослідження

Хворі на ГХ (І група) та в поєднанні з ЦД 2-го типу (ІІ група) вірогідно не різнилися за тривалістю ГХ, статевим розподілом, віком, рівнями САТ і ДАТ. У пацієнтів обох обстежуваних груп встановлено наявність абдомінального ожиріння, гіперінсулінемії, гіпер-С-пептидемії, інсулінорезистентності, підвищення рівнів ЗХ, ТГ, ХС ЛПНЩ, зниження вмісту ХС ЛПВЩ. У хворих на ГХ за наявності ЦД 2-го типу виявлено вірогідно вищий рівень глюкози натще порівняно з контрольною групою (табл. 1).

Показники пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту у хворих на гіпертонічну хворобу та в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу представлені в таблиці 2.

За результатами дослідження в обох обстежуваних групах виявлено вірогідне зростання в порівнянні з контролем рівнів ІПЗ (на 30,2% й 30,3%), ДК (на 33,8% й 38,4%), КСТ (на 20,3% й 37,9%), МА у еритроцитах (на 33,1% й 48,8%) та плазмі крові (на 95,5% й 107,9%), що вказує на активацію ПОЛ у хворих на ГХ та в поєднанні з ЦД 2-го типу й збігається з результатами інших досліджень [7,11,13]. Відомо [3], що оксидативний стрес стимулює симпатичну нервову систему та ренін-ангіотензин-альдостеронову систему. У той же час ангіотензин ІІ здатний посилювати генерацію вільних радикалів кисню [16] через активацію ядерного фактора транскрипції, який контролює НАДФ-оксидазу.

Високий рівень МА свідчить не лише про інтенсивний метаболізм первинних продуктів ПОЛ, що добре відомо у клініці багатьох захворювань, але й, можливо, про уповільнене виведення цих токсичних речовин з організму.

Більш виражена інтенсивність вільнорадикальних процесів спостерігалася у хворих ІІ групи, про що свідчать вірогідно вищі показники КСТ, МА в еритроцитах у хворих за наявності ЦД 2-го типу. Як відомо, за умов гіперглікемії та інсуліно-

Таблиця 1

Демографічні та клініко-біохімічні показники у хворих на гіпертонічну хворобу та в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу (M±m)

Показник	Контрольна група, n=24	I група, n=42	II група, n=33
Тривалість, роки:			
ГХ	-	6,84±0,99	9,52±1,09
ЦД	-	-	3,39±0,58
Стать: жінки	15	25	18
чоловіки	9	17	15
Вік, роки	52,19±1,99	52,43±1,23	56,06±1,59
САТ, мм рт. ст.	119,40±5,30	164,80±2,26*	162,40±2,79*
ДАТ, мм рт. ст.	73,70±2,90	99,17±0,92*	96,82±1,46*
ЧСС, уд/хв	65,14±2,80	71,05±1,23*	75,94±1,59*/**
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	23,52±0,68	31,56±0,73*	31,69±0,83*
ОТ, см: жінки	79,87±2,27	101±1,92*	105,4±2,52*
чоловіки	89,78±2,54	107,5±2,37*	112,9±3,25*
ОТ/ОС: жінки	0,78±0,02	0,89±0,01*	0,96±0,01*/**
чоловіки	0,89±0,02	0,98±0,01*	1,01±0,01*
Глюкоза натще, ммоль/л	4,78±0,07	5,15±0,11	9,51±0,59*/**
ІРІ натще, мкМО/мл	12,53±1,28	40,78±4,48*	33,01±3,91*
С-пептид, нг/мл	1,19±0,26	5,53±1,17*	3,89±0,76*
НОМА-ІR	2,67±0,27	9,32±1,05*	14,59±2,45*/**
Глікозильований гемоглобін, %	5,20±0,42	6,73±0,29*	9,22±0,58*/**
ЗХ, ммоль/л	4,07±0,25	5,12±0,25*	6,69±0,47*/**
ТГ, ммоль/л	1,12±0,06	2,01±0,22*	2,52±0,20*
ХС ЛПВЩ, ммоль/л:			
жінки	1,42±0,03	1,17±0,02*	0,92±0,08*/**
чоловіки	1,37±0,04	1,02±0,08*	0,89±0,05*
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,31±0,05	3,40±0,04*	4,76±0,06*/**

Примітка. \* – різниця вірогідна порівняно з показником у групі контролю (p<0,05); \*\* – різниця вірогідна порівняно з показником у I групі (p<0,05).

Таблиця 2

Показники пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту у хворих на гіпертонічну хворобу та в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу (M±m)

Показник	Контрольна група, n=24	I група, n=42	II група, n=33
Сполуки з ізолюваними подвійними зв'язками, E <sub>220</sub> /мл крові	4,28±0,24	6,13±0,13*	6,14±0,18*
Дієнові кон'югати, E <sub>232</sub> /мл крові	2,16±0,10	2,89±0,07*	2,99±0,10*
Кетодієни та спряжені трієни, E <sub>278</sub> /мл крові	0,79±0,03	0,95±0,03*	1,09±0,04*/**
Малоновий альдегід еритроцити, мкмоль/л	6,58±0,38	8,76±0,32*	9,79±0,34*/**
Малоновий альдегід плазма, мкмоль/л	2,40±0,23	4,69±0,21*	4,99±0,27*
Глутатіон відновлений, ммоль/л	0,84±0,03	0,69±0,02*	0,70±0,02*
Глутатіонпероксидаза, нмоль ГВ за 1 хв на 1г Нв	187,20±10,73	163,20±6,49*	159,50±6,22*
Глутатіон-S-трансфераза, нмоль ГВ за 1 хв на 1г Нв	137,80±4,84	121,40±2,17*	118,10±2,11*
Каталаза, мкмоль за 1 хв на 1г Нв	16,21±0,05	14,08±0,04*	13,87±0,19*

Примітка. \* – різниця вірогідна порівняно з показником у групі контролю (p<0,05); \*\* – різниця вірогідна порівняно з показником у I групі (p<0,05).

резистентності при ЦД 2-го типу утворюються кінцеві продукти глікозилювання, аутоокиснення глюкози, що супроводжується утворенням великої кількості вільних радикалів, активацією ПОЛ [15].

Нами встановлено, що вміст ГВ у пацієнтів I та II груп вірогідно нижчий (на 17,9% й 16,7% відповідно) порівняно з контрольною групою, що зазвичай і виникає за умов активації ПОЛ.

У хворих на ГХ (I група) та у поєднанні з ЦД 2 типу (II група) спостерігали пригнічення АОЗ, що виявлялося вірогідним зниженням активності ГП (на 12,8% й 14,8%), ГТ (на 11,9% й 14,3%), каталази (на 13,1% й 14,4%) порівняно з контрольною групою (табл. 2).

Активність ГП істотно залежить від концентрації ГВ. Зниження вмісту ГВ може бути причи-

ною зменшення активності ГП. Аналогічним чином можна пояснити і зниження активності ГТ, оскільки ГВ є субстратом і для даного ферменту.

Отже, гіпертонічна хвороба належить до вільнорадикальної патології, яка у обстежених нами пацієнтів супроводжується абдомінальним ожирінням, інсулінорезистентністю, зміною вуглеводного та ліпідного обміну, тому цікавим є вивчення взаємозв'язку між вказаними порушеннями.

У хворих на ГХ в поєднанні з ЦД 2-го типу (II група) виявлено прямий кореляційний зв'язок помірної щільності між ІМТ та рівнями ІПЗ ( $r=0,41$ ,  $p<0,05$ ), ДК ( $r=0,38$ ,  $p<0,05$ ). У пацієнтів I групи встановлено наявність прямого взаємозв'язку помірної щільності між рівнем МА у плазмі та С-пептидом ( $r=0,38$ ,  $p<0,05$ ); вмістом МА в еритроцитах та рівнем глюкози натще ( $r=0,44$ ,  $p<0,05$ ), ЗХ ( $r=0,44$ ,  $p<0,05$ ), ХС ЛПНЩ ( $r=0,34$ ,  $p<0,05$ ).

У літературі описано наявність прямого взаємозв'язку між ІМТ та рівнем МА у плазмі й висловлено думку, що ожиріння зумовлює посилення процесів ліпопероксидації [18]. Жирова тканина синтезує прозапальні цитокіни, зокрема фактор некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), інтерлейкін-6, які, діючи локально чи системно стимулюють утворення АФК. У осіб з ожирінням підвищена експресія ФНП- $\alpha$  позитивно корелює з рівнем глюкози, інсуліну, індексом НОМА [1]. Наявні прямі кореляційні зв'язки між вмістом МА та рівнем С-пептиду, глюкози, ЗХ, ХС ЛПНЩ у хворих на ГХ з абдомінальним ожирінням ймовірно також зумовлені дією прозапальних цитокінів, які можуть претендувати на роль "зв'язуючої ланки" між запаленням, оксидативним стресом та інсулінорезистентністю.

Є цікавим виявлення у пацієнтів I групи прямої взаємозалежності помірної щільності між належністю до жіночої статі та вмістом у крові ДК, МА в еритроцитах ( $r=0,37$ ,  $p<0,05$ ;  $r=0,34$ ,  $p<0,05$ ), що можливо обумовлено віком обстежуваних жінок, коли рівень жіночих статевих гормонів, які проявляють помірну антиоксидантну активність, знижується.

У пацієнтів обох обстежуваних груп вміст МА в еритроцитах вірогідно корелював з стадією ГХ ( $r=0,35$ ,  $p<0,05$ ;  $r=0,41$ ,  $p<0,05$ ). Можна припустити, що посилення процесів ліпопероксидації сприяють прогресуванню ГХ або ж зростання стадії ГХ супроводжується інтенсифікацією ПОЛ.

## Висновки

1. У крові хворих на гіпертонічну хворобу та у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу вірогідно зростає вміст первинних (сполуки з ізольова-

ними подвійними зв'язками, дієнових кон'югатів), проміжних (кетодієнів та спряжених трієнів) та вторинних (малонового альдегіду) продуктів пероксидного окиснення ліпідів, що більше виражено за наявності цукрового діабету 2-го типу.

2. У хворих на гіпертонічну хворобу та у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу пригнічується система антиоксидантного захисту, що супроводжується зниженням у крові вмісту глутатіону відновленого, активності глутатіонпероксидази, глутатіонтрансферази, каталази.

3. У хворих на гіпертонічну хворобу існує прямий взаємозв'язок між вмістом малонового альдегіду та рівнями С-пептиду, глюкози натще, загального холестеролу, холестеролу ліпопротеїнів низької щільності, належністю до жіночої статі. Позитивна кореляція між індексом маси тіла та вмістом сполук з ізольованими подвійними зв'язками, дієнових кон'югатів виявлюється у хворих на гіпертонічну хворобу за наявності цукрового діабету.

4. Активація процесів пероксидного окиснення ліпідів та пригнічення систем антиоксидантного захисту у хворих на гіпертонічну хворобу та у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу може бути патогенетичним обґрунтуванням до використання у лікуванні засобів антиоксидантної дії.

## Перспективи подальших досліджень

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні взаємозв'язку ендотеліальної дисфункції з показниками пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту у хворих на ГХ, розробці патогенетично обґрунтованого лікування виявлених порушень.

**Література.** 1. Амбросова Т.Н. Нарушения углеводного обмена и активности фактора некроза опухоли  $\alpha$  у пациентов с артериальной гипертензией, ассоциированной с ожирением / Т.Н. Амбросова, О.Н. Ковалева, Т.В. Ащеулова // Укр. кардіол. ж. – 2009. – №3. – С. 34-38. 2. Владимиров Ю.А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Ю.А. Владимиров, А.И. Арчаков. – М.: Наука, 1972. – 252 с. 3. Иванов С.Г. Роль оксидативного стресса в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности: актуальность и возможность его коррекции / С.Г. Иванов, М.Ю. Ситникова, Е.В. Шляхто // Кардиология СНГ. – 2006. – Т. 4, № 2. – С. 267-270. 4. Комаров Ф.И. Биохимические исследования в клинике / Ф.И. Комаров, Б.Ф. Коровкин, В.В. Меньшиков. – Элиста: АПП «Джангар», 1999. – 250 с. 5. Королев В.А. Стратегический подход к определению гликогемиоглобина / В.А. Королев // Клин. лаб. диагност. – 2004. – №1. – С. 18-22. 6. Королюк М.А. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова [и др.] // Лаб. дело. – 1988. – №1. – С. 16-19. 7. Косолапов В.А. Окислительный стресс в патогенезе сахарного диабета и его осложнений / В.А. Косолапов, М.П. Самохина, А.А. Спасов // The next line of defense. Диабет, стратегия и тактика: сборник статей междунар. конф., 4-8 апреля 2007 г. – Статья 6. 8. Кравчун Н.О. Стан ліпідного метаболізму та перекисне окиснення ліпідів у хворих з різними виявами метаболічного синдрому / Н.О. Кравчун // Укр. терапевт. ж. – 2006. – №2. – С. 39-42. 9. Мецишен И.Ф. Метод определения активности глу-

татионтрансферазы в крови / И.Ф.Мещишен // Применение ферментов в медицине. – Симферополь, 1987. – С. 135-136. 10. *Мещишен И.Ф.* Механизм действия четвертичных аммониевых соединений (этония, додефония и их производных) на обмен веществ в норме и патологии / И.Ф.Мещишен // Дис. докт. биол. наук. – Черновцы, 1991. – 254 с. 11. *О патогенетическом значении нарушений состояния антиокислительного гомеостаза у больных гипертонической болезнью* / А.В.Паранич, С.Н.Лад, Н.А.Фролова [и др.]. – <http://medi.ru/PBMC/8800606.htm> 12. *Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови* / И.А.Волчегорский, А.Г.Налимов, Б.Г.Яровинский [и др.] // *Вопр. мед. химии.* – 1989. – Т.35, №1. – С. 127-131. 13. *Состояние свободнорадикальных окислительных процессов в условиях длительного течения гипертонической болезни* / Л.С.Мхитарян, Н.Н.Орлова, И.Н.Евстратова [и др.] // *Укр. кардіол. ж.* – 2009. – №2. – С. 34-38. 14. *Чекман І.С.* Роль перекисного окиснення ліпідів у патогенезі артеріальної гіпертензії / І.С.Чекман, Н.О.Дацюк // *Серце і судини.* – 2008. – №4. – С. 110-115. 15. *Beckman J.* Diabetes and Atherosclerosis / J.Beckman, M.Creager, P.Libby // *JAMA.* – 2002. – Vol. 287. – P. 2570-2581. 16. *Forstermann U.* Endotelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menase / U.Forstermann, T.Munzel // *Circulation.* – 2006. – Vol. 113. – P. 1708-1714. 17. *Mechanisms of reactive oxygen species-dependent downregulation of insulin receptor substrate-1 by angiotensin II* / Y.Taniyama, H.Hitomi, A.Shah [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2005. – Vol. 25. – P.1142-1151. 18. *Ranjbar F.* Is obesity associated with increased plasma lipid peroxidation and oxidative stress in women? / F.Ranjbar Kouchaksaraei, F.Akbarzadeh, M.Hashemi // *ARYA Atherosclerosis Journal.* – 2007. – Vol. 2, № 4. – P. 189-192. 19. *Reduction in molecular synthesis or enzyme activity of superoxidizedismutases and catalase contributes to oxidative stress and neurogenic hypertension in spontaneously hypertensive rats* / S.H.H.Chan, M.H.Tai, C.Y.Li [et al.] // *Free Radical Biology and Medicine.* – 2006. – Vol. 40. – P. 2028-2039.

## ПЕРОКСИДНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНАЯ ЗАЩИТА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ И В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

*О. А. Петринич*

**Резюме.** Обследовано 75 больных гипертонической болезнью и в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. Изучали показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты. Установлено, что у больных гипертонической болезнью и в сочетании с сахарным диабетом 2 типа имеет место активизация перекисного окисления липидов и снижение антиоксидантной защиты. Более высокий уровень продуктов перекисного окисления липидов наблюдается у больных гипертонической болезнью при наличии сахарного диабета 2 типа.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита, сахарный диабет 2 типа.

## LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT SYSTEM IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION AND COMBINED WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

*О. А. Petrynych*

**Abstract.** Seventy five patients with essential hypertension and combined with type 2 diabetes mellitus have been examined. The parameters of lipid peroxidation and antioxidant system have been studied. It has been established that an activation of lipid peroxidation and decrease of antioxidant system occur in patients with essential hypertension and combined with type 2 diabetes mellitus. A higher level of metabolites of lipid peroxidation occur in patients with essential hypertension combined with type 2 diabetes mellitus.

**Key words:** essential hypertension, lipid peroxidation, antioxidant system, type 2 diabetes mellitus.

**Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)**

*Clin. and experim. pathol.* - 2009. - Vol.8, №3. - P.74-78.

Надійшла до редакції 20.09.2009

Рецензент – доц. Н. П. Григор'єва

© О. А. Петринич, 2009

УДК 611.61:611.814.53].018

**О. І. Петришен**  
**К. М. Чала**  
**Г. М. Чернікова**  
**В. Ф. Кузь**

*Буковинський державний медичний  
 університет, м. Чернівці*

## СТРУКТУРНІ ЗМІНИ НИРОК ЗА УМОВ ГІПЕРФУНКЦІЇ ЕПІФІЗА НА ТЛІ ШКІДЛИВОГО ВПЛИВУ АНТРОПОГЕННИХ ЧИННИКІВ

**Ключові слова:** алюмінію хлорид,  
 свинцю хлорид, нирка, епіфіз,  
 гіперфункція.

**Резюме.** В експериментальних дослідженнях на статевозрілих білих щурах-самцях досліджено структурну перебудову нирок, що зазнали поєднаного впливу алюмінію хлориду та свинцю хлориду за умов гіперфункції епіфіза.

### Вступ

Накопичення різноманітних ксенобіотиків у навколишньому середовищі прогресивно збільшується, як наслідок промислової діяльності людини, та досягло такого рівня, що ставить людство на межу екологічної катастрофи [3]. Забруднення солями різноманітних металів навколишнього середовища, викликає зміну хімічного складу усіх природних компонентів екосистеми, що, у свою чергу, негативно проявляється на здоров'ї населення. Техногенні викиди в навколишнє середовище різноманітних забрудників, що потрапляють в атмосферу, з часом осідають на земну поверхню, накопичуються у верхніх горизонтах ґрунту та знову включаються в природні та техногенні цикли міграції [3, 6]. Незважаючи на це для нормального розвитку та життєдіяльності організму необхідні метали, у тому числі алюміній та свинець, але в певній кількості та відповідному співвідношенні. Збільшення вмісту одного або кількох елементів у середовищі організму призводить їх до розряду токсикантів. При цьому вони пригнічують ті функції організму, які метали в малих кількостях регулюють або активізують.

Найбільш небезпечними токсикантами техногенного походження для здоров'я людини є хімічні сполуки металів, які втягуються в біологічний процес та передаються по харчовому ланцюгу, що веде за собою цілий ряд негативних наслідків – підвищення захворюваності та смертності, загострень хронічних супутніх захворювань, збільшення числа генетичних захворювань, поява нових захворювань, погіршення умов проживання населення [7]. Серед полютантів техногенного походження одне із перших місць посідають хімічні сполуки різноманітних металів [1], а серед них провідне місце належить солям алюмінію та свинцю. Як відомо, речовини, до складу яких входять алюміній та свинець, відносяться до

високомолекулярних отрут [5, 8], що характеризуються повільним виведенням з організму та мають політропну дію [9].

Незважаючи на поширеність перерахованих шкідливих чинників, залишається недостатньо вивченим поєднаний вплив солей різноманітних металів, а саме алюмінію та свинцю за умов зміненої функціональної активності епіфіза [2, 4, 8].

### Мета дослідження

Дослідити структурну перебудову нирки, що зазнала вплив солей алюмінію та свинцю за умов гіперфункції епіфіза.

### Матеріал і методи

Експериментальні дослідження проводилися на 50 статевозрілих самцях білих щурів, масою 0,15 – 0,2 кг, які утримувалися в умовах віварію при сталій температурі та вологості повітря з вільним доступом до води та їжі. Тварин розподілено на дві групи: I група – контрольна (n = 25), II група – дослідна (n = 25), в якій тваринам упродовж 14 днів вводили внутрішньошлунково на 1% крохмальній суспензії алюмінію хлорид у дозі 200мг/кг та свинцю хлорид 50мг/кг. Гіперфункцію епіфіза моделювали шляхом утримування тварин в умовах повної 24-годинної темряви, протягом 14 днів.

Евтаназію тварин здійснювали відповідно до вимог Європейської конвенції з захисту експериментальних тварин (86/609ЄС).

Для виконання морфологічних досліджень виділяли нирку та фіксували її в 10% розчині формаліну впродовж трьох днів із подальшою заливкою в парафін. Виготовляли гістологічні зрізи товщиною  $5 \pm 1$  мкм та зафарбовували гематоксилін-еозином. Дослідження проводили за допомогою світлооптичного мікроскопа SME-M. Зображення зрізів нирки отримували за допомогою оптичної системи, що складається із цифрової



фотокамери NIKON coolpix 4200 (Китай), штатива-триноги Velbon CX-460 mini, мікроскопа «БЮ-ЛАМ», USB-кабелю та персонального комп'ютера Athlon XP 2.0.

### Обговорення результатів дослідження

Проводячи морфологічні дослідження звертали увагу на стан стромального компонента органа та структурну організацію паренхіми. На гістологічних препаратах нирок тварин контрольної групи, що перебували за умов гіперфункції епіфіза, відмічено, що строма – з ознаками помірного набряку. Судини розширені, повнокровні, у частини – у просвіті гемолізовані еритроцити (рис.1, 2).

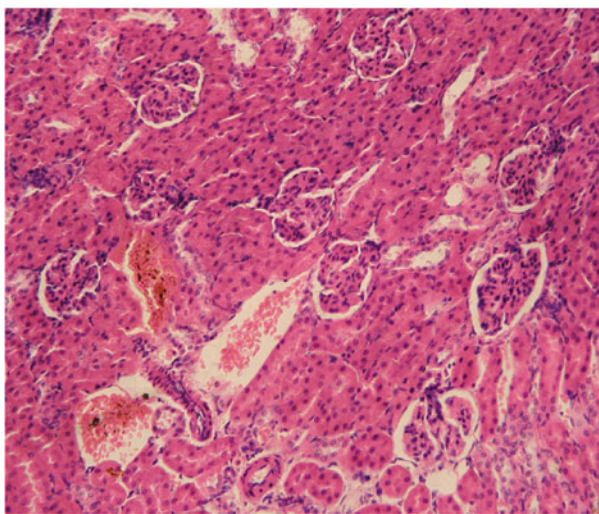


Рис. 1. Строма нирок тварин контрольної групи. Об. 15, ок. 20

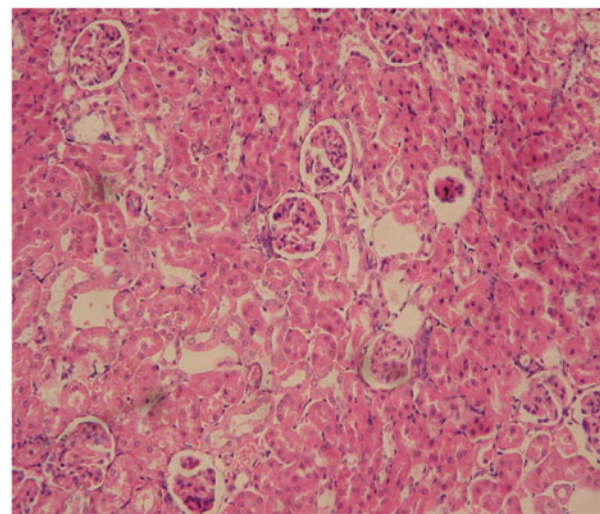


Рис. 2. Морфологічні зміни архітекτονіки нирки тварин контрольної групи. Об. 15, ок. 20

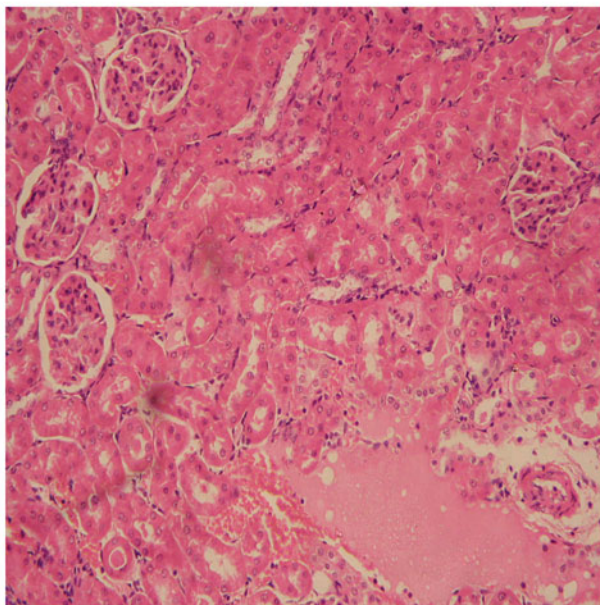


Рис. 3. Строма нирок тварин дослідної групи. Об. 15, ок. 20

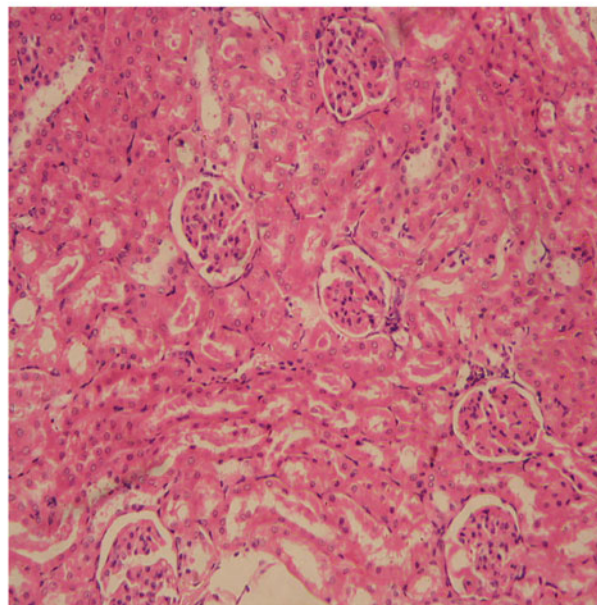


Рис. 4. Морфологічні зміни архітекτονіки нирки тварин, що отримували солі алюмінію та свинцю. Об. 15, ок. 20

Морфологічних змін та структурних перебудов у судинній стінці не відмічено. У судинних петлях капілярів клубочків спостерігається малокрів'я, незначний набряк епітелію зовнішнього листка капсули. Межі епітеліоцитів проксимальних каналців нечіткі, цитоплазма мутна, ядра клітин ближче до базальної частини. Епітелій дистальних каналців з незначною оксифілією цитоплазми, проте межі клітин чіткі, явища деструкційних змін не спостерігалось.

При перегляді гістологічних препаратів дослідної групи тварин, що протягом 14 діб отримували внутрішньошлунково солі алюмінію та свинцю, відмічено набряк строми. З боку судинного

русла спостерігалось повнокров'я судин мозкової речовини та нерівномірного кровонаповнення кіркового шару. Частина судин малокровні, про-світ їх спавшийся та не містить еритроцитів (рис. 3, 4).

Епітелій зовнішнього листка капсули тількия нефрону з ознаками набряку, подоцити – з явищами дистрофічних змін, у частини відмічається пікноз ядра, набряк. У канальцях проксимальних відділів дистрофічні зміни епітелію, лізис, пікноз ядер, зерниста дистрофія. Поодинокі епітеліальні клітини канальців некротизовані, у дистальних канальцях – набряк клітин та вогнищева десквамація епітелію.

Проведені експериментальні дослідження дозволяють стверджувати, що поєднана дія солей алюмінію, свинцю має виражений нефротоксичний ефект із повною перебудовою як з стромального компонента, так і з сторони паренхіми органа.

Зміна світлового режиму, а саме гіперфункція епіфіза, забезпечує підвищення продукування мелатоніну. Що у свою чергу, дає змогу спостерігати протекторний ефект мелатоніну в механізмах корекції морфологічних відхилень у нирках та збільшує адаптаційні можливості органа.

## Висновки

1. Поєднана дія солей алюмінію, свинцю викликає незворотні морфологічні зміни в структурах нирок, що, як наслідок, призводить до зрушень функціональних можливостей органа.

2. Гіперфункція шишкоподібної залози супроводжується підвищеним синтезом природного мелатоніну, що, у свою чергу, забезпечує стійкість нирок до впливу чинників, що призводять порушення в структурній організації та функціональних можливостях органа.

## Перспективи подальших досліджень

Подальше вивчення впливу комбінованій дії солей алюмінію, свинцю на структурні елементи нирок за умов різного функціонального стану епіфіза дадуть можливість виявити динаміку розвитку компенсаторно-адаптаційних та репаративних механізмів, розробити методи їх корекції.

**Література.** 1. Арушанян Э. Б. Участие эпифиза в антистрессовой защите мозга / Э. Б. Арушанян // Усп. физиол. наук. – 1996. – Т. 27, № 3. – С.31-48. 2. Комаров Ф. И. Хронобиология и хрономедицина / Ф. И. Комаров, С. И. Рапопорт // М.: Триада-Х, 2000.-488 с. 3. Кудрин А.В. Микроэлементозы человека / А. В. Кудрин // Междунар. мед. ж. –1998. – № 11-12. – С. 1000-1006. 4. Пішак В. П. Шишкоподібне тіло і біохімічні основи адаптації. / В. П. Пішак // - Чернівці: Медакадемія, 2003.-153 с. 5. Пішак В. П. / Тубуло-інтерстиційний синдром. / В. П. Пішак, А. І. Гоженко, Ю. С. Роговий // -Чернівці-Одеса: Медакадемія, 2002.-222 с. 6. Руденко С.С. Алюміній у природних біотопах: Біохімічна адаптація тварин. / С. С. Руденко // - Чернівці: Вид-во ЧНУ "Рута", 2001.- 300с. 7. Шафиркин А.В. Компенсаторные резервы организма и здоровье населения в условиях хронических антропогенных воздействий и длительного психоэмоционального стресса / А. В. Шафиркин // Физиол. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2001. – Vol. 281(3). – P. 786-794. 9. Tsigos C., Chrousos G.P. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress / С. С. Tsigos, G. P. Chrousos // J. Psychosom. Res. – 2002. – Vol. 53 (4) –P.865-871.

## СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОЧЕК В УСЛОВИЯХ ГИПЕРФУНКЦИИ ЭПИФИЗА НА ФОНЕ ВРЕДНОГО ВЛИЯНИЯ АНТРОПОГЕННЫХ ФАКТОРОВ

А. И. Петришен, Е. Н. Чала,  
Г. Н. Черникова, В. Ф. Кузь

**Резюме.** В экспериментальных исследованиях на половозрелых белых крысах-самцах исследовано структурную перестройку почек, которые перенесли сочетанное влияние алюминия хлорида и свинца хлорида при условии гиперфункции эпифиза.

**Ключевые слова:** алюминия хлорид, свинца хлорид, почка, эпифиз, гиперфункция.

## STRUCTURAL CHANGES OF THE KIDNEY UNDER CONDITION OF HYPERFUNCTION OF THE EPIPHYSIS ON THE BACKGROUND OF A HARMFUL INFLUENCE OF ANTROPOGENIC FACTORS

О. I. Petryshen, K. N. Chala, G. N. Chernikova, V. F. Kuz'

**Abstract.** Structural changes of the kidney are studied which undergo a combined influence of aluminium and lead chloride under condition of hyperfunction of the epiphysis has been investigated on mature white male-rats in experimental studies.

**Key words:** aluminium chloride, lead chloride, kidney, epiphysis, hyperfunction.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol.- 2009.- Vol.8, №3.-P.79-81.

Надійшла до редакції 20.09.2009

Рецензент – проф. І. І. Заморський

© О. І. Петришен, К. М. Чала, Г. М. Чернікова, В. Ф. Кузь, 2009

УДК 616.61-06:546.4/.5-085.357

**В. П. Пішак**  
**М. І. Грицюк**  
**Н. М. Шумко**

Буковинський державний медичний  
університет, м. Чернівці

## ДІЯ ЕКЗОГЕННОГО МЕЛАТОНІНУ НА НИРКИ ПРИ ІНТОКСИКАЦІЇ СОЛЯМИ АЛЮМІНІЮ І СВИНЦЮ

**Ключові слова:** мелатонін, шишко-  
подібна залоза, алюміній, свинець.

**Резюме.** Досліджено патогенний вплив хлоридів алюмінію і свинцю на хроноритмічну організацію ниркових функцій. Встановлено, що введення екзогенного мелатоніну в дозі 0,3 мг/кг маси тіла на тлі інтоксикації солями алюмінію і свинцю зменшує прояви порушень іонорегулювальної, кислотовидільної та екскреторної функцій нирок.

### Вступ

Відомо, що провідна роль у хроноритмічній організації організму належить шишкоподібній залозі [1]. Найбільш відомим її індолом є мелатонін, якому притаманний широкий спектр фармакологічних властивостей. Зокрема, доведеними є його онкостатична, антиоксидантна здатність, позитивний вплив на моторику шлунково-кишкового тракту та інші [2,5,8,9,10].

Серед відомих забруднювачів довкілля чільне місце посідають хлориди свинцю та алюмінію. Як відомо, свинець є висококумулятивною отрутою, яка характеризується повільним виведенням з організму та патогенним впливом на процеси кровотворення, стан центрального і периферійного відділів нервової системи, органів травного тракту, серцево-судинної системи [3,4]. Вразливою до його дії є і ендокринна система (Соркіна, 1996). Головною мішенню дії іншого шкідливого мікроелемента – алюмінію – на організм тварин і людини є ЦНС [6,7]. Дані літератури свідчать також про негативний вплив алюмінію на ряд ферментів, які беруть участь у метаболічних процесах, отримано дані щодо ембріотоксичного та тератогенного впливу даного металу (Пестова, 1990).

### Мета дослідження

Дослідити зміни показників основних ниркових функцій у відповідь на дію солей важких металів та з'ясувати корегувальний вплив екзогенного мелатоніну.

### Матеріал і методи

Дослідження проводили на 40 статевозрілих нелінійних самцях білих щурів масою 0,16 – 0,20 кг о 8.00 год та о 20.00 год. Упродовж одного місяця до початку та під час експерименту тварин утримували у віварії за умов сталої температури

(18-21<sup>0</sup>С), вологості повітря (50-55 %) в окремих клітках з вільним доступом до води та їжі.

Тварин поділяли на три групи: першу складала інтактні тварини, другій – упродовж 14 днів вводили солі важких металів, третій – вводили мелатонін на тлі інтоксикації солями алюмінію і свинцю.

Для проведення досліджень використовували мелатонін (американської фірми Healthyway) у дозі 0,3 мг/кг, який вводили внутрішньошлунково на ізотонічному розчині хлориду натрію. Декапітацію тварин проводили під легким ефірним наркозом дотримуючись положень “Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях” (Страсбург, 1986). Для дослідження функціонального стану нирок за 2 год до декапітації тваринам проводили 5% внутрішньошлункове водне навантаження. Сечу збирали впродовж 2 год. Результати обробляли статистично.

Хлориди алюмінію та свинцю вводили внутрішньошлунково щоденно впродовж 14 днів експерименту о 12.00 год на 1 % крохмальній суспензії. Дози, що використовувалися, складали 200 мг/кг маси тіла тварин для алюмінію (Руденко С.С., 2001), та 50 мг/кг маси тіла тварин для свинцю відповідно (Магалаєс В.М., 2003).

### Обговорення результатів дослідження

За результатами проведених досліджень з'ясовано, що введення дослідним тваринам солей вказаних металів призводило до зменшення діурезу відносно контрольних величин. Найменші значення його виявляли о 8.00 год, у тварин, яким вводили екзогенний мелатонін, спостерігали відновлення даного показника (табл. 1). У досліджувані проміжки доби у тварин, які зазнавали дії солей важких металів, вірогідно зменшувалася концентрація іонів калію в сечі щодо контролю.

Таблиця 1

Ефекти мелатоніну на екскреторну функцію нирок за умов дії солей алюмінію та свинцю ( $\bar{x} \pm Sx$ )

Показник		Година доби	
		08.00	20.00
Діурез, мл/2 год	I	3,683 ± 0,1595	3,483 ± 0,1622
	II	2,531 ± 0,1072 p<0,001	2,637 ± 0,0905 p<0,001
	III	3,452 ± 0,0739 p <sup>1</sup> <0,01; p <sup>2</sup> <0,001	3,078 ± 0,0802 p <sup>1</sup> <0,001; p <sup>2</sup> <0,01
Концентрація іонів калію в плазмі крові, мкмоль/л	I	4,556 ± 0,5765	5,581 ± 0,2859
	II	3,515 ± 0,0570 p<0,05	4,516 ± 0,1251 p<0,01
	III	4,321 ± 0,1589 p <sup>2</sup> <0,05	5,016 ± 0,2051 p <sup>2</sup> <0,05
Концентрація іонів калію в сечі, ммоль/л	I	19,917 ± 1,9080	12,167 ± 0,6146
	II	9,250 ± 0,3819 p<0,001	9,750 ± 0,3819 p<0,001
	III	11,250 ± 0,4958 p <sup>1</sup> <0,001; p <sup>2</sup> <0,05	9,083 ± 0,4729 p <sup>1</sup> <0,001
Концентрація креатиніну в плазмі, мкмоль/л	I	58,833 ± 1,1667	52,167 ± 1,8333
	II	99,833 ± 2,7497 p<0,001	114,833 ± 3,0487 p<0,001
	III	75,833 ± 2,3010 p <sup>1</sup> <0,001; p <sup>2</sup> <0,001	66,833 ± 1,3520 p <sup>1</sup> <0,001; p <sup>2</sup> <0,001
Швидкість C <sub>cr</sub> , мкл/хв	I	430,150 ± 35,4591	475,073 ± 21,8231
	II	236,644 ± 14,7504 p<0,001	257,051 ± 15,4840 p<0,001
	III	303,485 ± 18,6063 p <sup>1</sup> <0,001; p <sup>2</sup> <0,05	232,109 ± 7,5524 p <sup>1</sup> <0,001
Відносна реабсорбція води, %	I	92,716 ± 0,4409	93,872 ± 0,2090
	II	91,020 ± 0,2738 p<0,001	91,373 ± 0,2685 p<0,001
	III	90,384 ± 0,4778 p <sup>1</sup> <0,001	88,921 ± 0,2679 p <sup>1</sup> <0,001; p <sup>2</sup> <0,001
Концентрація білка в сечі, мг/%	I	0,013 ± 0,0027	0,013 ± 0,0021
	II	0,137 ± 0,0051 p<0,001	0,230 ± 0,0041 p<0,001
	III	0,031 ± 0,0019 p <sup>1</sup> <0,001; p <sup>2</sup> <0,001	0,020 ± 0,0018 p <sup>2</sup> <0,001
Екскреція білка, мг/100 мкл C <sub>cr</sub>	I	0,012 ± 0,0028	0,009 ± 0,0015
	II	0,147 ± 0,0073 p<0,001	0,238 ± 0,0083 p<0,001
	III	0,036 ± 0,0024 p <sup>1</sup> <0,001; p <sup>2</sup> <0,001	0,026 ± 0,0026 p <sup>1</sup> <0,001; p <sup>2</sup> <0,001

**Примітка.** n = 6; I – контрольна група тварин; II – тварини, яким впродовж 14 днів вводили суміш солей алюмінію і свинцю; III – тварини, яким вводили мелатонін та солі важких металів; p – вірогідність різниці між показниками контрольної (I) та дослідної (II) груп, p<sup>1</sup> – вірогідність різниці між показниками контрольної (I) та дослідної груп (III), p<sup>2</sup> – вірогідність різниці між показниками II та III дослідних груп; n – кількість тварин, C<sub>cr</sub> – клубочковий фільтрат.

У дослідній групі тварин, які отримували мелатонін о 8.00 год, спостерігалось покращання, а о 20.00 год – деяке погіршення зазначеної величини. Концентрація даного катіона в плазмі крові зменшувалася у тварин, яким вводили солі алюмінію та свинцю, та поверталася до норми після застосування досліджуваного індолу (табл. 1).

Швидкість клубочкової фільтрації обох дослідних груп вірогідно нижча порівняно з даними інтактних тварин. Найменше значення цього показника реєстрували о 8.00 год у другій дослідній групі та о 20.00 – у третій.

Порушення процесів ультрафільтрації призвело до змін концентрації креатиніну в плазмі

Таблиця 2

Вплив мелатоніну на нирковий транспорт іонів натрію за умов дії солей алюмінію та свинцю ( $x \pm Sx$ )

Показник		Година доби	
		08.00	20.00
Екскреція іонів натрію, мкмоль/2год	I	2,858 ± 0,1828	2,780 ± 0,2437
	II	2,911 ± 0,2179	3,601 ± 0,2813 p<0,001
	III	2,905 ± 0,5007	3,194 ± 0,4319 p <sup>2</sup> <0,05
Концентрація іонів натрію в плазмі, ммоль/л	I	132,500 ± 1,8257	130,833 ± 1,9003
	II	127,917 ± 2,6939 p<0,01	121,250 ± 1,9094 p<0,001
	III	122,917 ± 1,5023 p <sup>1</sup> <0,001	122,917 ± 1,5023 p <sup>1</sup> <0,001
Фільтраційна фракція іонів натрію, мкмоль/хв	I	57,068 ± 5,0052	62,299 ± 3,5053
	II	30,382 ± 2,3520 p<0,001	31,223 ± 2,1357 p<0,001
	III	37,414 ± 2,6716 p <sup>1</sup> <0,001	38,562 ± 1,1559 p <sup>1</sup> <0,001
Абсолютна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/хв	I	57,044 ± 5,0043	62,276 ± 3,5052
	II	30,360 ± 2,3504 p<0,001	31,193 ± 2,1343 p<0,001
	III	37,363 ± 2,6709 p <sup>1</sup> <0,001	38,494 ± 1,1550 p <sup>1</sup> <0,001
Концентраційний індекс іонів натрію, од	I	0,006 ± 0,0003	0,006 ± 0,0004
	II	0,008 ± 0,0003 p<0,001	0,011 ± 0,0007 p<0,001
	III	0,008 ± 0,0010 p <sup>1</sup> <0,001; p <sup>2</sup> <0,001	0,010 ± 0,0010 p <sup>1</sup> <0,001; p <sup>2</sup> <0,001
Кліренс іонів натрію, мл/2год	I	0,022 ± 0,0015	0,021 ± 0,0017
	II	0,021 ± 0,0013 p<0,001	0,030 ± 0,0023 p<0,001
	III	0,020 ± 0,0039 p <sup>1</sup> <0,001	0,027 ± 0,0039 p <sup>1</sup> <0,001; p <sup>2</sup> <0,001
Проксимальний транспорт іонів натрію, ммоль/2 год	I	6,359 ± 0,5814	7,019 ± 0,3993
	II	3,321 ± 0,2650 p<0,001	3,427 ± 0,2428 p<0,001
	III	4,065 ± 0,3108 p <sup>1</sup> <0,001	4,049 ± 0,1297 p <sup>1</sup> <0,001
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль/2год	I	485,787 ± 24,9682	454,101 ± 26,3951
	II	321,902 ± 18,7840 p<0,001	316,591 ± 14,1231 p<0,001
	III	418,681 ± 13,4490 p <sup>1</sup> <0,001; p <sup>2</sup> <0,01	370,179 ± 10,6921 p <sup>1</sup> <0,001; p <sup>2</sup> <0,05

**Примітка.** n = 6; I – контрольна група тварин; II – тварини, яким впродовж 14 днів вводили суміш солей алюмінію і свинцю; III – тварини, яким вводили мелатонін та солі важких металів; p – вірогідність різниці між показниками контрольної (I) та дослідної (II) груп, p<sup>1</sup> – вірогідність різниці між показниками контрольної (I) та дослідної груп (III), p<sup>2</sup> – вірогідність різниці між показниками II та III дослідних груп; n – кількість тварин, Ccr – клубочковий фільтрат.

крові. Істотне підвищення показника в другій дослідній групі тварин спостерігали у всі досліджувані проміжки доби відносно величин контрольної та третьої дослідної груп. Водночас концентраційний індекс ендogenous креатиніну обох груп вірогідно нижчий за показники контролю протягом усього періоду спостереження, що може свідчити про порушення функціонування петльового відділу

нефрону. Це підтверджується зниженням рівня відносної реабсорбції води (табл. 1). Зростання концентрації білка в сечі в другій дослідній групі тварин було наслідком підвищення його екскреції протягом періоду спостереження, особливо о 20.00 год, що вірогідно відрізнялося від даних контролю. У тварин, які отримували мелатонін, реєстрували покращання даного показника.

Іонорегульовальна функція нирок при уведенні екзогенного мелатоніну на тлі інтоксикації сумішшю вказаних солей теж змінювалася. Екскреція іонів натрію обох дослідних груп зростала більш, ніж вдвічі у всі досліджувані проміжки доби, що вірогідно відрізнялося від показників контролю. Це спричинило зростання концентрації іонів натрію в сечі дослідних тварин другої групи, яка вірогідно перевищувала дані контролю, як у ранкові, так і у вечірні проміжки доби. У тварин, яким вводили мелатонін, зазначені порушення мали менш виражений характер (табл. 2). Концентраційний індекс іонів натрію обох дослідних груп перевищує показники контролю як о 8.00 год, так і о 20.00 год. Зважаючи на підвищення концентрації катіона в сечі, вміст його в плазмі крові дослідних груп дещо менший показників контролю.

Такі зміни призвели до компенсаторного зниження інтенсивності абсолютної та відносної реабсорбції іонів натрію у тварин протягом усього періоду спостереження. Незважаючи на уведення мелатоніну, дія солей важких металів зумовлювала порушення фільтраційної фракції іонів натрію. У ранкові та вечірні години в обох дослідних групах даний показник значно нижчий за показники контролю. Кліренс іонів натрію у тварин, які зазнавали дії солей важких металів, вірогідно вищий, ніж в інтактних тварин та щурів, яким вводили мелатонін, особливо о 20.00 год. Попри вплив екзогенного мелатоніну в тварин, які зазнали дії зазначених патогенних чинників, відмічали пригнічення проксимального та дистального транспорту іонів натрію (табл. 2).

Змінювалися також показники кислотовидільної функції нирок. Зокрема, відмічено зниження екскреції активних іонів водню як о 8.00 год, так і о 20.00 год у тварин другої дослідної групи. Уведення мелатоніну призводило до зворотного процесу. Рівень рН сечі перевищував показники контрольної групи в обох дослідних групах тварин. Динаміка екскреції кислот, що титруються, характеризувалася зростанням в усіх досліджуваних тварин щодо величин інтактних тварин упродовж спостереження. Протягом усього періоду спостереження показник екскреції аміаку обох дослідних груп вірогідно вищий за величини контрольної групи.

## Висновок

Мелатонін володіє нефропротекторними властивостями при уведенні тваринам, які зазнали дії солей важких металів.

## Перспективи подальших досліджень

За рахунок своїх антиоксидантних, хелатуючих властивостей мелатонін здатний послаблюва-

ти токсичний вплив важких металів, утворюючи з ними комплекси, а отже, наступні дослідження є особливо важливими для розробки методів діагностики, профілактики, а також лікування порушень ниркових функцій, які викликані дією солей алюмінію та свинцю шляхом уведення екзогенного мелатоніну.

**Література.** 1. Арушанян Э.Б. Временная организация деятельности иммунной системы и участие в ней эпифиза. / Арушанян Э.Б., Бейер Э.В. Успехи физиол. наук. – 2006. – Т.37, №2. – 3-10 с. 2. Барабой В.А. Антиокислительная и биологическая активность мелатонина. / Барабой В.А. Український біохімічний журнал. – 2000. – Т.72, №3. – 5-11 с. 3. Беккельман И. Нейротоксические эффекты многолетней экспозиции свинцом. / Беккельман И., Пфистер Э. Медицина труда и промышленная экология. – 2001. – №5. – 22-25 с. 4. Гжегоцький М.Р. Оцінка вмісту міді, свинцю та кадмію в донорській крові як показників фізіологічної норми. / Гжегоцький М.Р., Суходольська. Експ. та клін. фізіологія і біохімія. – 2006. – №1. – 63-68 с. 5. Каладзе Н.Н. Физиологические свойства и клиническое применение эпифизарного гормона – мелатонина. / Каладзе Н.Н., Соболева Е.М. Вестник физиотерапии и курортологии. – 2004. – Т.10, №3. – 91-98 с. 6. Никула Т.Д. Токсичні нефропатії. / Никула Т.Д. Клін. нефрологія / За ред. Л.А.Пирого. – К.: Здоров'я, 2004. – 379-384 с. 7. Руденко С.С. Алюміній у природних біотопах: Біохімічна адаптація тварин. / Руденко С.С. – Чернівці: Вид-во ЧНУ "Рута". – 2001. – 300 с. 8. Эльбекьян К.С. Коррекция мелатонином нарушенний иммунного статуса, вызываемых солями тяжелых металлов. / Эльбекьян К.С. Токсикологический вестник. – 2005. – №1. – 38-41 с. 9. Castillo C. Effect of melatonin administration on parameters related to oxidative damage in hepatocytes isolated from old Wistar rats. / Castillo C., Salazar V., Ariznavaretta C. et al. J. Pineal Res. – 2005. – V.38, №4. – 240-246 p. 10. Reiter R.J. Melatonin: lowering the high price of free radicals. / Reiter R.J. News Physiol. Sci. – 2000. – Vol. 15. – 246-250 p.

## ДЕЙСТВИЕ ЭКЗОГЕННОГО МЕЛАТОНИНА НА ПОЧКИ ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ СОЛЯМИ АЛЮМИНИЯ И СВИНЦА

*В. П. Пишак, М. И. Грицюк, Н. Н. Шумко*

**Резюме.** Исследовано патогенное влияние хлоридов алюминия и свинца на хроноритмическую организацию почечных функций. Установлено, что введение экзогенного мелатонина в дозе 0,3 мг/кг массы тела на фоне интоксикации солями алюминия и свинца, уменьшает проявления нарушенний ионорегулирующей, кислотовыделительной и экскреторной функций почек.

**Ключевые слова:** мелатонин, шишковидная железа, алюминий, свинец.

## THE ACTION OF EXOGENOUS MELATONIN ON KIDNEYS IN CONDITIONS OF ALUMINIUM AND LEAD SALTS INTOXICATION

*V. P. Pishak, M. I. Grytsiuk, N. M. Shumko*

**Abstract.** The pathologic influence of aluminium and lead chlorides on the chronorhythmical organization of the renal functions has been established. Administration of exogenous melatonin in the dose of 0,3 mg/kg of the body weight in conditions of aluminium and lead salts intoxication has been established to prevent expressed changes of the excretory, ionregulating and acidregulating renal functions.

**Key words:** melatonin, pineal gland, aluminium, lead.

**Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)**

*Clin. and experim. pathol. - 2009. - Vol.8, №3. - P.82-85.*

*Надійшла до редакції 20.09.2009*

*Рецензент – проф. Ю. Є. Роговий*

*© В. П. Пишак, М. И. Грицюк, Н. М. Шумко, 2009*

УДК 616.45 – 092 : 612.017.2

**В. П. Пішак**  
**В. М. Гуралюк**  
**Н. М. Шумко**

Буковинський державний медичний  
університет, м. Чернівці

## ВПЛИВ ЕПІТАЛОНУ НА СТРЕС- РЕАЛІЗУЮЧУ АКТИВНІСТЬ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ ПРИ ПОРУШЕНОМУ ЦИКЛІ СОН-БАДЬОРІСТЬ

**Ключові слова:** стрес, надниркові залози, катехоламіни, кортикостерон.

**Резюме.** У роботі з'ясовано, що уведення тваринам з нормо- та гіпофункцією шишкоподібної залози перед стресом епіталону призводить до нормалізації добових ритмів функціональної активності надниркових залоз, знижує рівень катехоламінів та кортикостерону в плазмі крові, запобігає виникненню в органах кортикоцитів та хромафіноцитів деструкції і руйнації та не допускає явищ десинхронозу.

### Вступ

Останнім часом великої уваги надається вивченню властивостей пептидних тканинних екстрактів різних ендокринних залоз та їх синтетичних аналогів [1]. Епіталон підвищує тривалість життя лабораторних тварин, після ін'єкцій епіталону рівень мелатоніну в залозі дорослих та старих щурів у нічний час доби зростає [3, 5]. Водночас питання про властивості епіталону та можливість корекції ним порушень морфофункціонального стану надниркових залоз при стресі залишається невивченим.

Нез'ясованим є характер морфофункціональних порушень периферичного компонента ендокринної системи в динаміці розвитку стресу за різної довжини фотоперіоду. Отже, не викликає сумніву актуальність дослідження стрес-індукованих змін морфофункціонального стану надниркових залоз за умов різної функціональної активності шишкоподібної залози (ШЗ), з'ясування впливу синтетичного пептидного чинника ШЗ – епіталону на надниркові залози, як антистресового та ритморегулювального агента.

### Мета дослідження

Дослідити вплив епіталону на морфологічні та функціональні зміни надниркових залоз при стресі за різних режимів освітлення для встановлення ролі ШЗ у корекції їх стрес-зумовлених відхилень.

### Матеріал і методи

Тварини, яким проводили дослідження на фоні фізіологічної активності ШЗ, знаходилися при звичайному режимі освітлення (12.00С:12.00Т). Гіперфункцію ШЗ моделювали шляхом цілодобового утримування тварин в умовах постійної темряви впродовж семи діб (0С:24.00Т). Цю серію ек-

периментів здійснювали при інфрачервоному світлі, яке не спричиняє активації пінеалоцитів. Гіпофункцію залози викликали утримуванням тварин при постійному освітленні інтенсивністю 1000 люкс протягом семи діб (24.00С:0Т). Щурам за одну годину до моделювання іммобілізаційного стресу вводили епіталон у дозі 0,5 мкг/100 г маси тварин. Тварин виводили з експерименту шляхом декапітації під легким ефірним наркозом.

### Обговорення результатів дослідження

Інтенсивність секреції кортикостероїдів у кров тварин, які отримували епіталон, у відповідь на гостру іммобілізацію зростала, рівень кортикостерону в плазмі крові підвищений. Проте показник вірогідно нижчий від такого у тварин, яким не проводили ін'єкцій епіталону.

Вірогідна різниця спостерігалася в усіх проміжках доби, крім 20.00 год, коли як в інтактних, так і дослідних групах тварин реєструвалася багифаза ритму секреції кортикостерону. Добовий ритм секреції не відрізнявся від інтактних тварин.

Якщо в стресованих тварин, які не отримували ін'єкцій епіталону, мезор кортикостерону вищий від інтактних тварин у 2 рази ( $142,7 \pm 3,26$  проти  $78,7 \pm 4,00$  нмоль/л), то у тварин, яким вводили пептид, мезор на 15% нижчий –  $125,3 \pm 3,82$  нмоль/л.

Аналізуючи ультрамікроскопічну структуру адреноцитів та норадреноцитів, прослідковували протекторний ефект епіталону. Характерними є накопичення рибосом, набряк мітохондрій, чітко виражені диктіосоми комплексу Гольджі.

Іммобілізація тварин з гіпофункцією ШЗ, які попередньо отримували ін'єкції епіталону, не викликала перенапруження та виснаження синтетичних і секреторних механізмів у кортикоцитах, підвищувала адаптаційні процеси в надниркових

залозах у відповідь на стресор. О 08.00 год вміст кортикостерону в плазмі крові дослідних тварин складав  $152,7 \pm 3,89$  нмоль/л, у вечірні години концентрація його становила  $63,0 \pm 2,47$  нмоль/л. Ці показники є вищими, ніж в інтактних тварин на 20–35% залежно від періоду доби, проте є вірогідно меншими ніж у тварин, які не отримували ін'єкції епіталону.

Про підвищення резервних та адаптаційних можливостей кортикоцитів пучкової зони кори надниркових залоз свідчить і нормалізація амплітуди ритму. У тварин, яким не вводили пептиду, вона знижувалася до 11,9% проти 43,5% – в інтактних. Ін'єкції епіталону тваринам перед іммобілізацією сприяли підвищенню амплітуди ритму до 36,9%.

Досліджуючи показники вмісту катехоламінів у плазмі крові встановлено, що уведення епіталону стресованим тваринам з гіпофункцією ШЗ сприяло зниженню концентрації та відновленню фізіологічного ритму секреції гормонів.

Уведення епіталону на фоні гіпофункції ШЗ призводило до зменшення концентрації адреналіну в плазмі крові на 30%, однак цей показник залишався вірогідно вищим порівняно з інтактними тваринами. Найнижча концентрація адреналіну виявлялася так само, як в інтактних та стресованих тварин із нормальною функцією ШЗ о 02.00 год. У цей проміжок доби вміст адреналіну в плазмі крові склав  $17,7 \pm 1,25$  нмоль/л.

У цитоплазмі кортикоцитів стресованих тварин із гіперфункцією ШЗ, яким вводили епіталон, виявлялися ліпосоми середніх та великих розмірів, з щільноелектронним вмістом, що свідчить про неповне виведення ліпідів з клітин у відповідь на стрес-реакцію. Вони розташовувалися переважно навколо ядра. Ядра мали чітку округу форму, гладеньку поверхню, у деяких місцях виявлявся примембранно розташований гетерохроматин.

Досліджуючи концентрацію кортикостерону в плазмі крові, виявлено, що уведення епіталону на фоні гіперфункції ШЗ не впливає на рівень секреції гормону в стресованих тварин.

Добовий ритм секреції кортикостерону зберігається, проте його вміст залишається високим і вірогідно не відрізняється від стресованих тварин з гіперфункцією ШЗ, яким епіталон не вводили. Мезор та амплітуда ритму також вірогідно не відрізнялися від таких у тварин, яким не вводили епіталону.

Рівень адреналіну в плазмі крові у тварин із гіперфункцією ШЗ, яким до досліду вводили епіталон, після іммобілізації вірогідно не відрізнявся від інтактною групи. Циркадіанний ритм секреції характеризувався синфазністю щодо інтактних тварин з акрофазою в денні та батифазою в

нічні години. Амплітуда ритму при цьому становила 16,6%, вірогідної різниці порівняно з інтактними тваринами не встановлено.

Так, о 02.00 год реєструвалася батифаза ритму секреції норадреналіну, коли його концентрація в плазмі крові становила  $50,0 \pm 2,52$  нмоль/л. У досліджуваній проміжок доби цей показник вірогідно вищий ( $p < 0,05$ ) від стресованих тварин із гіпофункцією ШЗ, які не отримували епіталону. Аналогічні співвідношення показників визначались о 14.00 год, коли реєструвалася акрофаза ритму секреції гормону.

Мезор концентрації норадреналіну складав  $53,6 \pm 3,42$  нмоль/л і вірогідно не відрізнявся від іммобілізованих тварин з гіперфункцією ШЗ, яким не вводили епіталону. Амплітуда ритму знижувалася до 9,4% проти 21,3% – в інтактних та 11,6% – у стресованих тварин без уведення епіталону.

## Висновки

1. Уведення тваринам епіталону в дозі 0,5 мкг/тварину/добу упродовж трьох діб сприяло підвищенню стійкості тварин до дії стресового чинника, що виявлялося незначною активацією гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової та симпат-адреналової систем у відповідь на іммобілізацію.

2. У тварин із гіпофункцією шишкоподібної залози епіталон відновлював білядобову ритмічну діяльність хромафіноцитів та кортикоцитів, підвищував їх стійкість до стресу.

3. Ін'єкції епіталону стресованим тваринам на тлі гіперфункції шишкоподібної залози не викликали вірогідних змін ультраструктури клітин надниркових залоз та показників вмісту катехоламінів у плазмі крові.

## Перспективи подальших досліджень

Буде продовжено пошук антистресорних препаратів з метою корекції біоритмів у щурів.

**Література.** 1. *Виноградова И.А.* Влияние мелатонина и эпیتالона на антиоксидантную систему крыс зависит от светового режима / И.А. Виноградова, В.А. Илюха // Патол. физиол. и эксперим. терапия. – 2006. – №3. – С. 22-26. 2. *Лапина Е.А.* Флюоресцентно-микроскопическое исследование связывания эпیتالона тканями матери и плода у кроликов в норме и в условиях плацентарной недостаточности / Е.А. Лапина, Л.А. Назарова, О.П. Петрова [и др.] // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 2005. – Т.139, №5. – С.578-581. 3. *Рендаков Н.Л.* Влияние возраста, различных режимов освещения, мелатонина и эпیتالона на активность лизосомальных протеиназ в печени и почках крыс / Н.Л. Рендаков, Н.Н. Тютюнник, И.А. Виноградова // Успехи геронтол. – 2006. – №19. – С.72-78. 4. *Шатило В.Б.* Влияние препарата шишковидной железы “Эпیتالамин” на гемодинамические изменения у людей пожилого возраста при стрессорном воздействии / В.Б. Шатило // Пробл. старения и долголетия. – 1996. – № 2. – С. 58-66. 5. *Bornstein S.R.* Morphological and functional studies of the paracrine interaction between cortex and medulla in the adrenal gland / S.R. Bornstein, M. Ehrhart-Bornstein, W.A. Scherbaum // Microsc. Res. Tech. – 1997. – Vol. 36, №6. – P. 520-533.



**ВПЛЯНИЕ ЭПИТАЛОНА НА СТРЕСС-РЕАЛИЗИРУЮЩУЮ АКТИВНОСТЬ НАДПОЧЕЧНЫХ ЖЕЛЕЗ ПРИ НАРУШЕНОМ ЦИКЛЕ СОН-БОДРОСТЬ***В. П. Пишак, В. Н. Гуралюк, Н. Н. Шумко*

**Резюме.** Установлено, что введение животным пептида эпیتالона в дозе 0,5 мкг/животное/сутки на протяжении трёх суток до опыта повышало стойкость животных к стрессу, что проявлялось активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпатно-адреналовой систем в ответ на иммобилизацию. У животных с гипофункцией шишковидной железы эпیتالон восстанавливал суточную ритмическую деятельность хромоаффиноцитов и кортикоцитов, повышал их стойкость к стрессу, предупреждая возникновение в органеллах клеток декомпенсаторных и деструктивных изменений.

**Ключевые слова:** стресс, надпочечные железы, катехоламины, кортикостерон.

**THE INFLUENCE OF EPITHALON ON THE STRESS-REALIZING ACTIVITY OF THE SUPRARENAL GLANDS IN VIOLATED DAY- NIGHT CYCLE***V. P. Pishak, V. M. Guraliuk, N. M. Shumko*

**Abstract.** It was proved, that epithalon introduction before stress in animals with physiological and hypofunction of the pineal gland caused normalization of daily rhythms of suprarenal glands functional activity, decreased the rate of catecholamine's and corticosterone in blood plasma, prevented the fact of the destruction and demolition in organelles of corticocytes and chromaphinocytes and averted the formation of desynchronization.

**Key words:** stress, suprarenal glands, catecholamines, corticosterone.

**Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)***Clin. and experim. pathol. - 2009. - Vol.8, №3. - P.86-88.**Надійшла до редакції 20.09.2009**Рецензент – проф. С. С. Ткачук**© В. П. Пишак, В. М. Гуралюк, Н. М. Шумко, 2009*

УДК 616.381-002..616.379-008.64-085.835.14-019

Ю. Є. Роговий  
С. Ю. Каратєєва  
В. П. Польовий

Буковинський державний медичний  
університет, м. Чернівці

## ПАТОФІЗІОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ ВПЛИВУ ОЗОНОТЕРАПІЇ НА СТАТЕВОЗРІЛИХ ТА СТАРИХ ЩУРІВ ЗА УМОВ РОЗВИТКУ КАЛОВОГО ПЕРИТОНІТУ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ

**Ключові слова:** озонотерапія, каловий перитоніт, цукровий діабет, старіння, патофізіологічний аналіз.

**Резюме.** Встановлено, що застосування озонотерапії за умов калового перитоніту при цукровому діабеті у статевозрілих щурів виявляє істотні протекторні властивості зі зниженням сумарної, неферментативної фібринолітичної активності та лізису азоальбуміну і активності протеїназ у плазмі крові та підшлунковій залозі. Застосування озонотерапії за таких умов в старих щурів не виявляє протекторних властивостей на підшлункову залозу та протеоліз плазми крові, водночас посилює прояви інтоксикації, що зумовлює необхідність стриманого використання даного методу лікування у старих щурів.

### Вступ

Відомо, що старіння – це процес прогресуючого зниження функціональних можливостей організму після досягнення ним зрілості, що супроводжується зменшенням пристосованості до впливів чинників навколишнього середовища [7].

Закономірно постає питання щодо відмінності впливу озонотерапії за умов калового перитоніту при цукровому діабеті в статевозрілих та старих щурів. Водночас патофізіологічний аналіз даної проблеми проводився не достатньо.

### Мета дослідження

Провести патофізіологічний аналіз впливу озонотерапії за умов калового перитоніту при цукровому діабеті в статевозрілих та старих щурів на показники протеолізу плазми крові та підшлункової залози.

### Матеріал і методи

В експериментах на 34 самцях білих-нелінійних статевозрілих та старих щурів досліджували каловий перитоніт, який моделювали за методикою [1] на фоні алоксанового цукрового діабету [3, 8]. Для корекції зазначених патологічних процесів використовували озонотерапію [2, 5, 10]. Стан фібринолізу в підшлунковій залозі та плазмі крові оцінювали за визначенням лізису азофібрину з оцінкою сумарної (СФА), неферментативної (НФА) (інкубація проб у присутності блокатора ферментативного фібринолізу  $\epsilon$ -амінокапронової кислоти) з розрахунком ферментативної фібринолітичної активності [9]. Стан необмеженого протеолізу оцінювали за лізисом азоальбуміну, азоказеїну, азоколу та активністю протеїназ за Кунітцом [9, 11].

Статистичну обробку даних, включаючи багатофакторний регресійний аналіз [6], проводили за допомогою комп'ютерних програм "Statgrafics" та Excel 7.0. Всі експерименти проведені з дотриманням правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин (1977) та положень Конвенції Ради Європи з охорони хребетних тварин, що використовуються в експериментах та інших наукових цілях (1986).

### Обговорення результатів дослідження

Застосування озонотерапії за умов калового перитоніту при цукровому діабеті в статевозрілих щурів виявляло істотні протекторні властивості, на що вказувало зниження лізису азоальбуміну, сумарної, неферментативної фібринолітичної активності та активності протеїназ у плазмі крові (табл. 1).

Застосування озонотерапії за умов калового перитоніту при цукровому діабеті в статевозрілих щурів виявляло істотні протекторні властивості на підшлункову залозу, що виявлялося в гальмуванні сумарної, неферментативної фібринолітичної активності, лізису азоальбуміну, азоказеїну, азоколагену, та активності протеїназ (табл. 2). Застосування багатафакторного регресійного аналізу дало можливість виявити достовірні ( $p < 0,05$ ) взаємозв'язки між активністю протеїназ, неферментативною фібринолітичною активністю, сумарною фібринолітичною активністю підшлункової залози при лікуванні методом озонотерапії калового перитоніту на фоні цукрового діабету в статевозрілих щурів (рис.).

Використання озонотерапії за умов калового перитоніту при цукровому діабеті в старих щурів не супроводжувалося протекторними властивостями, на що вказувало зростання лізису азоальбуміну, азо-

Таблиця 1

Стан системи необмеженого протеолізу, активності фібринолізу та концентрація молекул середньої маси плазми крові за умов розвитку калового перитоніту при цукровому діабеті на фоні озонотерапії у статевозрілих щурів ( $x \pm Sx$ )

Показники	Уведення калової суспензії при цукровому діабеті (n=9)	Уведення калової суспензії при цукровому діабеті на фоні озонотерапії (n=8)
Лізис азоальбуміну, мкг/мл · год	4,64±0,443	3,08±0,282 p<0,02
Лізис азоказеїну, мкг/мл · год	5,95±0,744	4,41±0,735
Лізис азоколагену, мкг/мл · год	3,57±0,743	1,84±0,351
Сумарна фібринолітична активність, мкг/мл · год	9,84±0,838	6,34±0,709 p<0,01
Неферментативна фібринолітична активність, мкг/мл · год	7,55±1,495	1,42±0,198 p<0,01
Активність протеїназ за Кунітцом-казеїнолітичні одиниці, калібровані за трипсином	0,89±0,103	0,31±0,142 p<0,01
Концентрація молекул середньої маси, ум. од.	0,30±0,034	0,32±0,039

Примітка. p - вірогідність різниць порівняно з каловим перитонітом при цукровому діабеті, n - число спостережень.

Таблиця 2

Стан системи необмеженого протеолізу, активності фібринолізу підшлункової залози за умов розвитку калового перитоніту при цукровому діабеті на фоні озонотерапії у статевозрілих щурів ( $x \pm Sx$ )

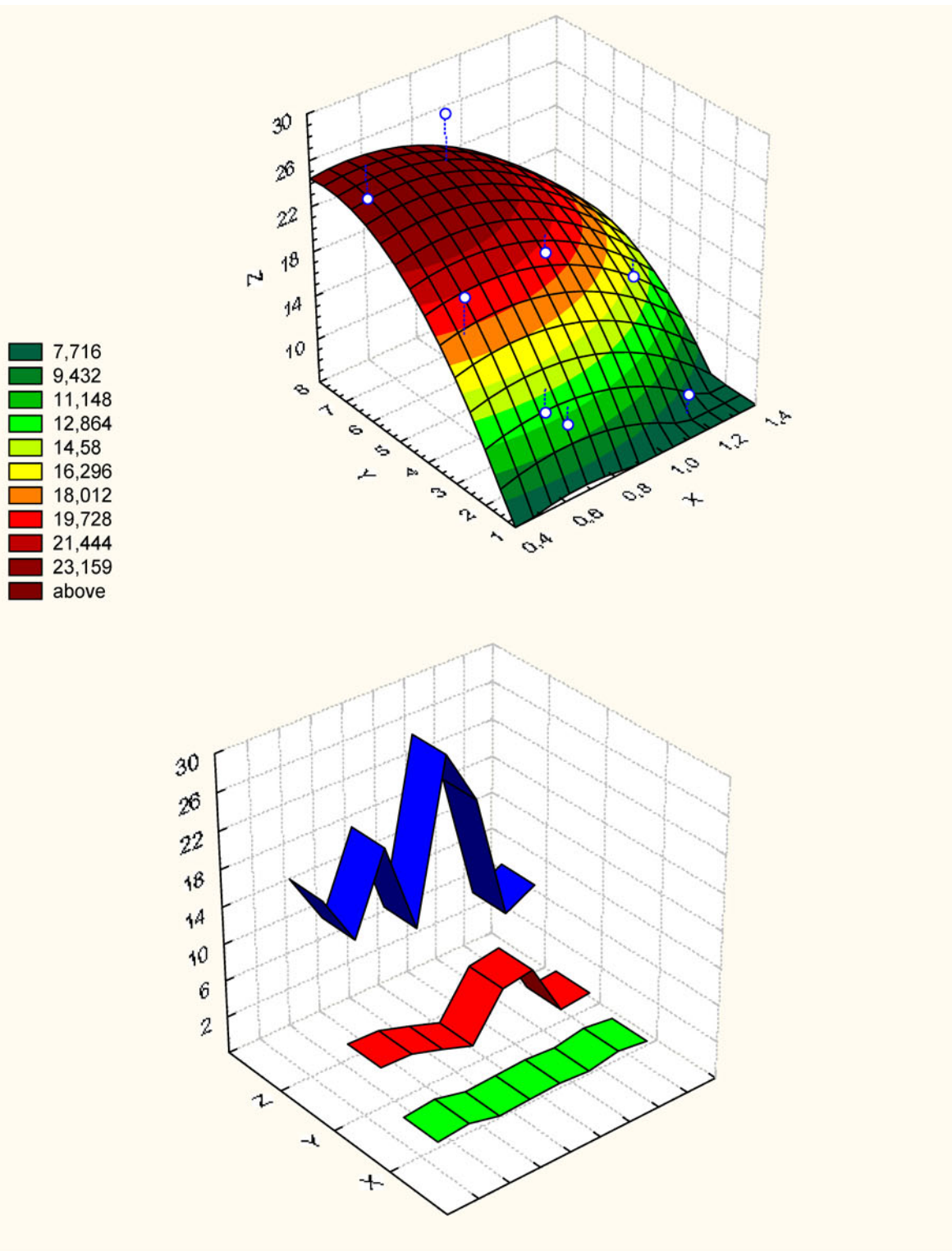
Показники	Уведення калової суспензії при цукровому діабеті (n=9)	Уведення калової суспензії при цукровому діабеті на фоні озонотерапії (n=8)
Лізис азоальбуміну, мкг/г · год	47,2±5,79	21,9±4,16 p<0,01
Лізис азоказеїну, мкг/г · год	65,7±7,49	38,1±4,43 p<0,01
Лізис азоколагену, мкг/г · год	38,7±6,38	16,7±2,04 p<0,01
Сумарна фібринолітична активність, мкг/г · год	37,0±5,65	16,4±2,46 p<0,01
Неферментативна фібринолітична активність, мкг/г · год	10,9±1,00	4,11±0,792 P<0,001
Активність протеїназ за Кунітцом-казеїнолітичні одиниці, калібровані за трипсином	1,62±0,190	0,84±0,103 p<0,01

Примітка. p - вірогідність різниць порівняно з каловим перитонітом при цукровому діабеті, n - число спостережень.

казеїну, сумарної фібринолітичної активності та активності протеїназ у плазмі крові (табл. 3). Озонотерапія призводила до підвищення ступеня інтоксикації за умов калового перитоніту при цукровому діабеті в старих щурів, на що вказувало наростання концентрації молекул середньої маси.

Застосування озонотерапії за умов калового перитоніту при цукровому діабеті в старих щурів не виявляло протекторних властивостей на підшлункову залозу, що виявлялося у відсутності змін лізису азоальбуміну, азоказеїну, азоколагену, сумарної, неферментативної фібринолітичної активності та активності протеїназ (табл. 4).

Протекторний ефект озонотерапії зумовлений генерацією активних форм кисню, які виявляють антимікробний вплив на патогенну мікрофлору. Зазначене призводить до зменшення альтеративного впливу патогенів та гальмування ступеня розвитку запального процесу [4]. Тому, застосування озонотерапії за умов калового перитоніту при цукровому діабеті в статевозрілих щурів супроводжувалося зниженням лізису азоальбуміну, сумарної, неферментативної фібринолітичної активності та активності протеїназ у плазмі крові та підшлунковій залозі. Виявлені за допомогою багатафакторного регресійного аналізу достовірні



**Рис.** Багатофакторний регресійний аналіз достовірних ( $p < 0,05$ ) взаємозв'язків між активністю протеїназ за Кунітцом (X- казеїнолітичні одиниці, калібровані за трипсином), неферментативною фібринолітичною активністю (Y – мкг/мл · год), сумарною фібринолітичною активністю (Z – мкг/мл · год) підшлункової залози при лікуванні методом озонотерапії калового перитоніту на фоні цукрового діабету в статевозрілих щурів. Інтенсивність закрашування відповідає ступеню кореляцій.

( $p < 0,05$ ) взаємозв'язки між активністю протеїназ, неферментативною фібринолітичною активністю, сумарною фібринолітичною активністю підшлункової залози при лікуванні методом озонотерапії калового перитоніту на фоні цукрового діабету в статевозрілих щурів вказує на високі резер-

ви адаптації у даної групи тварин та супроводжувалося гармонією синхронності протекторного впливу озонотерапії на досліджувані процеси.

Істотне зниження адаптаційних резервів у старих щурів призводило до того, що озонотерапія не виявляла протекторних властивостей на підшлунко-

Таблиця 3

Стан системи необмеженого протеолізу, активності фібринолізу та концентрація молекул середньої маси плазми крові за умов розвитку калового перитоніту при цукровому діабеті на фоні озонотерапії у старих щурів ( $\bar{x} \pm Sx$ )

Показники	Уведення калової суспензії при цукровому діабеті (n=8)	Уведення калової суспензії при цукровому діабеті на фоні озонотерапії (n=9)
Лізис азоальбуміну, мкг/мл · год	2,29±0,216	3,88±0,258 p<0,001
Лізис азоказеїну, мкг/мл · год	2,81±0,389	6,18±0,736 p<0,01
Лізис азоколагену, мкг/мл · год	2,08±0,305	2,29±0,341
Сумарна фібринолітична активність, мкг/мл · год	5,44±0,634	7,81±0,760 p<0,05
Неферментативна фібринолітична активність, мкг/мл · год	2,42±0,160	2,53±0,319
Активність протеїназ за Кунітцом-казеїнолітичні одиниці, калібровані за трипсином	0,55±0,098	1,11±0,139 p<0,01
Концентрація молекул середньої маси, ум. од.	0,18±0,023	0,40±0,051 p<0,01

Примітка. p - вірогідність різниць порівняно з каловим перитонітом при цукровому діабеті, n - число спостережень.

Таблиця 4

Стан системи необмеженого протеолізу, активності фібринолізу підшлункової залози за умов розвитку калового перитоніту при цукровому діабеті на фоні озонотерапії у старих щурів ( $\bar{x} \pm Sx$ )

Показники	Уведення калової суспензії при цукровому діабеті (n=8)	Уведення калової суспензії при цукровому діабеті на фоні озонотерапії (n=9)
Лізис азоальбуміну, мкг/г · год	28,5±4,31	28,9±4,21
Лізис азоказеїну, мкг/г · год	37,3±4,76	47,6±4,22
Лізис азоколагену, мкг/г · год	23,6±2,87	24,2±2,66
Сумарна фібринолітична активність, мкг/г · год	20,0±3,02	21,4±2,67
Неферментативна фібринолітична активність, мкг/г · год	7,82±1,014	6,51±0,875
Активність протеїназ за Кунітцом-казеїнолітичні одиниці, калібровані за трипсином	1,40±0,179	1,23±0,118

Примітка. p - вірогідність різниць порівняно з каловим перитонітом при цукровому діабеті, n - число спостережень.

ву залозу та протеоліз плазми крові та супроводжувалася посиленням проявів інтоксикації. Отримані дані свідчать про необхідність стриманого використання даного методу лікування в старих щурів.

### Висновки

1. Застосування озонотерапії за умов калового перитоніту при цукровому діабеті в статевозрілих щурів виявляє істотні протекторні властивості зі зниженням лізису азоальбуміну, сумарної, неферментативної фібринолітичної активності та активності протеїназ у плазмі крові.

2. Застосування озонотерапії за умов калового перитоніту при цукровому діабеті в статевозрілих щурів виявляє суттєві протекторні властивості на підшлункову залозу, що супроводжувало-

ся гальмуванням лізису азоальбуміну, азоказеїну, азоколагену, сумарної, неферментативної фібринолітичної активності та активності протеїназ.

3. Застосування озонотерапії за умов калового перитоніту при цукровому діабеті в старих щурів не виявляє протекторних властивостей на підшлункову залозу та протеоліз плазми крові, водночас посилює прояви інтоксикації, що зумовлює необхідність стриманого використання даного методу лікування в старих щурів.

### Перспективи подальших досліджень

Обґрунтованою є перспектива подальших досліджень щодо з'ясування ролі резервів адаптації в механізмах прискореного старіння за умов цукрового діабету.

**Література.** 1. *Абдоминальний сепсис* / Б.Р.Гельфанд, И.И.Филимонов, С.З.Бурневич [и др.] // Рос. мед. ж. – 1998. – Т. 6, № 11. – С. 18-23. 2. *Афанасьев В.И.* К вопросу о методике большой аутогеомоозонотерапии: зб. наук. пр. «Озон и методы эфферентной терапии в медицине», 1-а Міжнар. наук.-практ. конф. / В.И.Афанасьев, Л.Л.Спесивцева. – Харків, 2001. – С. 63 - 65. 3. *Боровкова С.О.* Використання електричного поля постійного струму в комплексному лікуванні ускладнених форм діабетичних ангіопатій нижніх кінцівок / Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л.Шурика. – 2000. – Вип. 9, книга 4. – С. 882-885. 4. *Воспаление* / Под ред. В.В.Серова, В.С.Паукова. – М.: Медицина. 1995. – 640с. 5. *Газин И.К.* Раневой процесс при местной озонотерапии гнойных ран у больных сахарным диабетом. / И.К. Газин // Озон в биологии и медицине: – Н. Новгород, 2003. – С. 219 - 220. 6. *Гланц С.* Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М.: Практика, 1999. – 459с. 7. *Патофізіологія: підручник* / [Зайко М.Н., Биць Ю.В., Бутенко Г.М. та ін.]; за ред. М.Н.Зайка і Ю.В.Биць. – [3-тє видання]. – К.: Медицина, 2008. – 704 с. 8. *Питер Дж. Уоткінс.* Сахарный диабет / Пер. с англ. / Питер Дж. Уоткінс. – М. –СПб.: ЗАО «Изд-во БИНОМ» - «Невский диалект», 2000. – 96 с. 9. *Пішак В.П.* Патофізіологія хронічного нефриту Мазугі / В.П.Пішак, Ю.Є. Роговий, М.В.Дікал. – Чернівці: Місто, 2008. – 168 с. 10. *Царюк Ю.С.* Застосування регіонарної пролонгованої озонотерапії в комплексному лікуванні гнійно-некротичних уражень стопи у хворих на цукровий діабет / Ю.С. Царюк // Укр. мед. альманах. – 2006. – №3. – С 180-182. 11. *Шифман Ф.Д.* Патофізіологія крові / Ф.Д. Шифман. – М., С-Пб.: Бинум - Невский Диалект, 2000. – 448 с.

#### ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ОЗОНОТЕРАПИИ НА ПОЛОВОЗРЕЛЫХ И СТАРЫХ КРЫС ПРИ РАЗВИТИИ КАЛОВОГО ПЕРИТОНИТА НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА

*Ю. Е. Роговий, С. Ю. Каратеева, В. П. Полевой*

**Резюме.** В работе показано, что применение озонотерапии при каловом перитоните на фоне сахарного диабета в половозрелых крыс характеризуется существенными защитными свойствами со снижением лизиса азоальбумина, суммарной, неферментативной фибринолитической активностей

и активности протеиназ по Кунитцу в плазме крови и поджелудочной железе. Применение озонотерапии при каловом перитоните на фоне сахарного диабета в старых крыс не выявляет защитных свойств на поджелудочную железу и протеолиз плазмы крови, при этом усиливает проявления интоксикации, что обуславливает необходимость сдержанного применения данного метода лечения при старении.

**Ключевые слова:** озонотерапия, каловый перитонит, сахарный диабет, старение, патофизиологический анализ.

#### PATHOPHYSIOLOGICAL ANALYSIS OF THE EFFECT OF OZONE THERAPY ON PUBERTAL AND OLD RATS UNDER THE CONDITIONS OF THE DEVELOPMENT OF FECAL PERITONITIS WITH UNDERLYING DIABETES MELLITUS

*Yu. Ye. Rogoviy, S. Yu. Karatieieva, V. P. Poliovyi*

**Abstract.** The paper has been established that the application of ozonotherapy under the conditions of fecal peritonitis with underlying diabetes mellitus in pubertal rats reveals essential protective properties with a decline of the total nonenzymatic fibrinolytic activity and azoalbumin lysis and the activity of proteinases according to Kunitz on the blood plasma and pancreas. The application of ozonotherapy under the conditions of fecal peritonitis with underlying diabetes mellitus in old rats does not disclose protective properties on the pancreas and blood plasma proteolysis, at the same time, it intensifies intoxication manifestations, stipulating a necessity of a restrained use of this particular method of treatment in old rats.

**Key words:** ozonotherapy, fecal peritonitis, diabetes mellitus, aging, pathophysiological analysis.

**Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)**

*Clin. and experim. pathol.* - 2009. - Vol.8, №3. -P.89-93.

*Надійшла до редакції 20.09.2009*

*Рецензент – проф. І. Ю. Полянський*

© Ю. Є. Роговий, С. Ю. Каратеева, В. П. Полевой, 2009

УДК 616.441–008.64–092.9:612.833:612.821

**О. Г. Родинський**  
**В. М. Белоконь**

Дніпропетровська державна медична академія

## ХАРАКТЕРИСТИКА ВИКЛИКАНИХ ВІДПОВІДЕЙ ДОРСАЛЬНИХ ТА ВЕНТРАЛЬНИХ КОРІНЦІВ СПИННОГО МОЗКУ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГІПОТИРЕОЗУ

**Ключові слова:** гіпотиреоз, дорсальний та вентральний корінець, сідничний нерв, збудливість.

**Резюме.** В експериментах на статевозрілих щурах-самцях вивчено вплив гіпотиреозу на параметри збудливості дорсальних і вентральних корінців спинного мозку при подразненні сідничних нервів. Встановлено, що в дорсальних корінцях збільшується тривалість потенціалу дії, латентний період, хронаксія та показник рефрактерності. Вищезазначені параметри у вентральних корінцях змінювались недостовірно, окрім тривалості потенціалу дії. Вказані зміни відображаються в уповільненні швидкості проведення нервової імпульсації в аферентних та швидкості відновлення викликаних потенціалів в моторних волокнах.

### Вступ

Одним із головних факторів нормальної регуляції та координації процесів в організмі є відповідний гормональний фон, який в тому числі координує діяльність утворень нервової системи [9]. Суттєва роль в цьому плані належить тиреоїдним гормонам, тому зрозуміло, що будь-які патологічні зміни щитоподібної залози призводять до виразних модифікацій активності не тільки центральних, але й периферичних нервових структур [12].

В Україні з огляду на наслідки аварії на ЧАЕС надзвичайно гостро стоїть питання розповсюдженості гіпотиреозів (ГТ), на які страждає значна кількість не тільки дорослого населення, але й дітей [3]. Це вказує на актуальність досліджень, які стосуються вивчення наслідків гіпотиреозів.

Проведені нами раніше експерименти по вивченню стану збудливості спинномозкових моносинаптичних рефлекторних дуг в умовах модельного гіпотиреозу показали наявність ряду суттєвих порушень в цих нейромоторних системах [1]. Це відображалось в гальмуванні амплітуди моносинаптичних відповідей, які відводилися від вентрального корінця та збільшенні порогу активації останніх. На підставі цих спостережень було зроблено припущення про можливість зміни збудливості нервових шляхів, що входять до складу моносинаптичної рефлекторної дуги [1]. Ці зміни могли торкатися не тільки аферентної, але й еферентної частини шляхів рефлекторної передачі.

### Мета дослідження

Вивчити біоелектричні характеристики відповідей як дорсального, так і вентрального корінців

(відповідно ДК та ВК) спинного мозку (СМ) за умов подразнення сідничних нервів у стані модельного гіпотиреозу.

### Матеріал і методи

Експерименти проведені на 60 білих щурах-самцях лінії Вістар масою 210-250 г. Для моделювання гіпотиреозу використовували тиреостатичний препарат тіокарбамідної групи - мерказоліл. Його вводили щоденно, шляхом внутрішньоочеревинної ін'єкції, на протязі 30-ти діб із поступовим нарощенням дози. Початкова доза препарату складала 1 мг/100 г маси тіла тварини. Кожні 5 діб дозу препарату збільшували на 0,5 мг/100 г із метою уникнення "ефекту звикання" до дії означеного фармакологічного засобу. Таким чином, з 1 по 5 добу моделювання доза мерказолілу відповідно складала 1 мг/100 г, з 6 по 10 добу – 1,5 мг/100 г, з 11 по 15 добу – 2 мг/100 г, з 16 по 20 добу – 2,5 мг/100 г, з 21 по 25 добу – 3 мг/100 г, з 26 по 30 добу – 3,5 мг/100 г. Тваринам контрольної групи протягом 30-ти діб внутрішньоочеревинно вводили по 1 мл 0,9% NaCl. На модифікований спосіб моделювання гіпотиреозу нами отримано патент на корисну модель (№ у 2008 15151). Експерименти виконані з дотриманням вимог Європейської конвенції про захист хребтних тварин [11].

Після відтворення гіпотиреозу на 30-ту добу тварин брали в гострий дослід. Для забезпечення наркотизації при оперативному втручанні використовували тіопентал-натрію (5 мг/100 г маси, інтраперитонеально). Далі виділяли сідничні нерви. У сегментах L<sub>1</sub>-L<sub>6</sub> спинного мозку проводи-

ли ламінектомію. Скляним тупим гачком розсікали тверду мозкову оболонку. Всі маніпуляції зі спинним мозком та нервами виконували під шаром вазелінової олії. Відведення викликаної активності здійснювали від периферичних пересічених відрізків ДК або ВК при стимуляції сідничного нерву на стороні відведення. Таким чином, ми подразнювали дистальні ділянки волокон, що входять до складу згаданих корінців. Аналізували значення порогів збудження і хронаксії аферентних та еферентних волокон сідничного нерва, які стимулювали, та параметри масових відповідей – ПД ДК або ВК. Досліджували амплітуду, латентний період (ЛП), тривалість ПД та їх рефрактерність при супрамаксимальному подразненні сідничного нерву прямокутними електричними стимулами тривалістю 0,3 мс.

Результати досліджень були оброблені стандартними методами варіаційної статистики з розрахунком: відносних показників наочності (у відсотках відносно значень в інтактних тварин), середньої арифметичної варіаційного ряду ( $M$ ), помилки середньої величини ( $m$ ), середнього квадратичного відхилення середнього арифметичного ( $\sigma$ ). Оцінка достовірності різниці досліджуваних величин проводилась за параметричним (критерій Стьюдента) і за непараметричним критерієм (Манна-Уїтні). Проводили перевірку гіпотези про нормальний закон розподілу випадкових величин. За критичний рівень значущості наявності ефекту у всіх випадках вибрано рівень  $p=0,05$ . Аналіз результатів дослідження проведено за допомогою ліцензійних пакетів програм Statistica 5.0, БИОСТАТ (Практика, 1998).

### Обговорення результатів дослідження

Характеристика змін біоелектричних властивостей ДК за умов експериментального гіпотиреозу. Проведені нами досліди показали, що за умов ГТ функціональний стан аферентних та еферентних волокон сідничного нерва модифікується. У інтактних тварин середнє значення амплітуди ПД ДК складало  $3,45 \pm 0,4$  мВ ( $n=13$ ). Якщо середній нормований показник, отриманий в інтактних тварин, прийняти за 100%, то у тварин із ГТ амплітуда ПД ДК практично не відрізнялася від вказаного параметра в інтактних щурів (рис. 1, А, а) і становила  $101,0 \pm 7,0\%$  ( $n=14$ ;  $p>0,05$ ). Середнє значення ЛП ДК у контрольній групі тварин в абсолютних величинах дорівнювало  $1,2 \pm 0,03$  мс ( $n=14$ ). Цей показник у тварин із ГТ достовірно збільшувався до  $115,0 \pm 1,0\%$  ( $n=15$ ;  $p<0,001$ ), (рис. 1, А, б). Це може свідчити про те, що за умов ГТ швидкість проведення нервового імпульсу по аферентних волокнах уповільнювалась. Зверта-

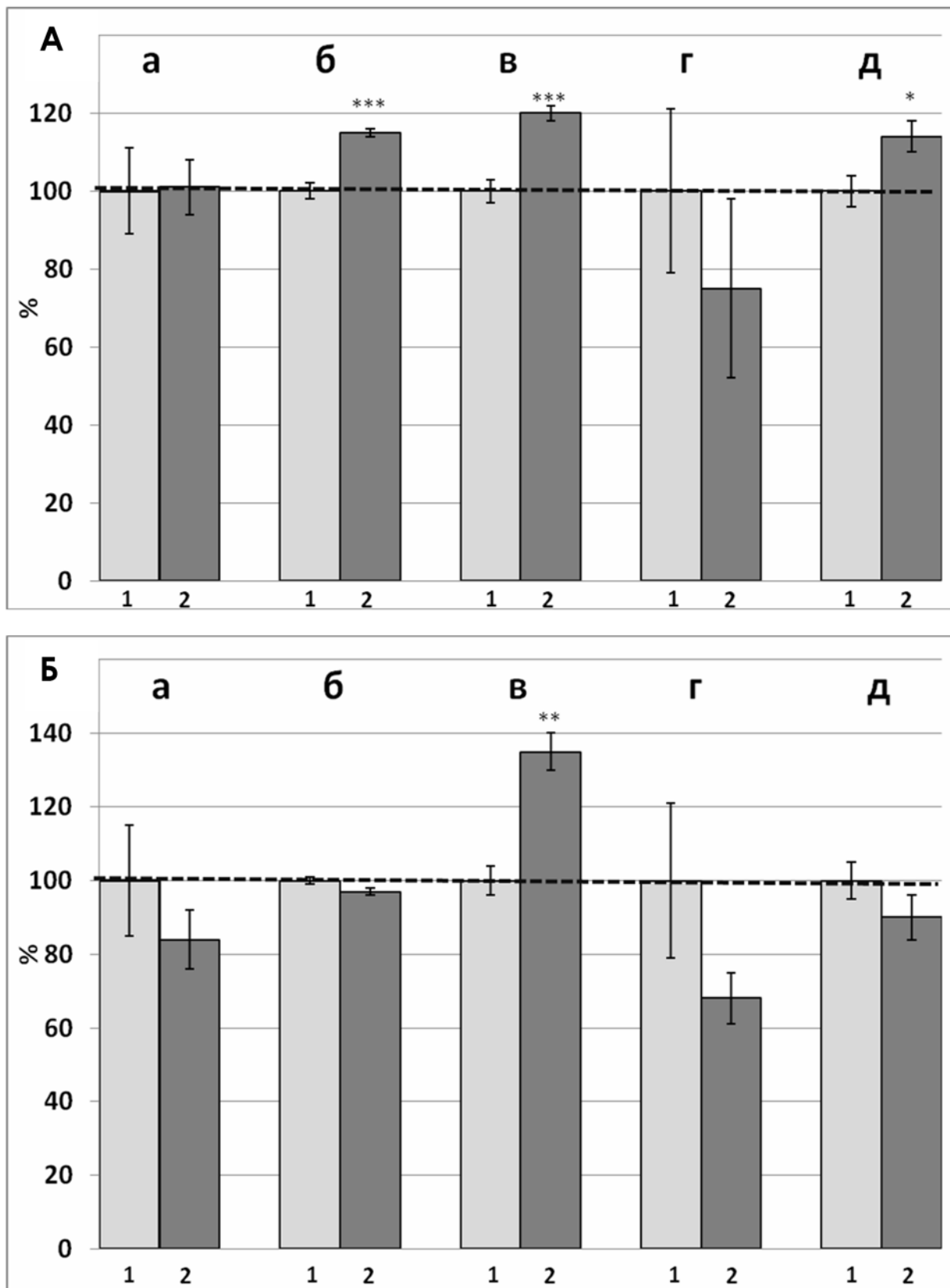
ють на себе увагу й зміни з боку тривалості ПД ДК, яка достовірно збільшувалась до  $120,0 \pm 2,0\%$  ( $n=15$ ;  $p<0,001$ ) у порівнянні з подібним показником в інтактних щурів (рис. 1, А, в), що становив  $2,7 \pm 0,1$  мс ( $n=13$ ).

Вивчення збудливості аферентних волокон сідничного нерва показало зниження порогу виникнення відповідей у ДК, але ці зміни не були достовірними (рис. 1, А, г) до  $75,0 \pm 23,0\%$  ( $n=15$ ;  $p>0,05$ ) у порівнянні з контрольною групою тварин, де середнє значення цього показника складало  $0,28 \pm 0,06$  В ( $n=14$ ). У той же час хронаксія аферентних волокон (рис. 1, А, д) сідничного нерва достовірно збільшувалась до  $114 \pm 4,0\%$  ( $n=14$ ;  $p<0,05$ ). В інтактних тварин показник хронаксії в абсолютних величинах становив  $40,2 \pm 1,9$  мкс ( $n=14$ ).

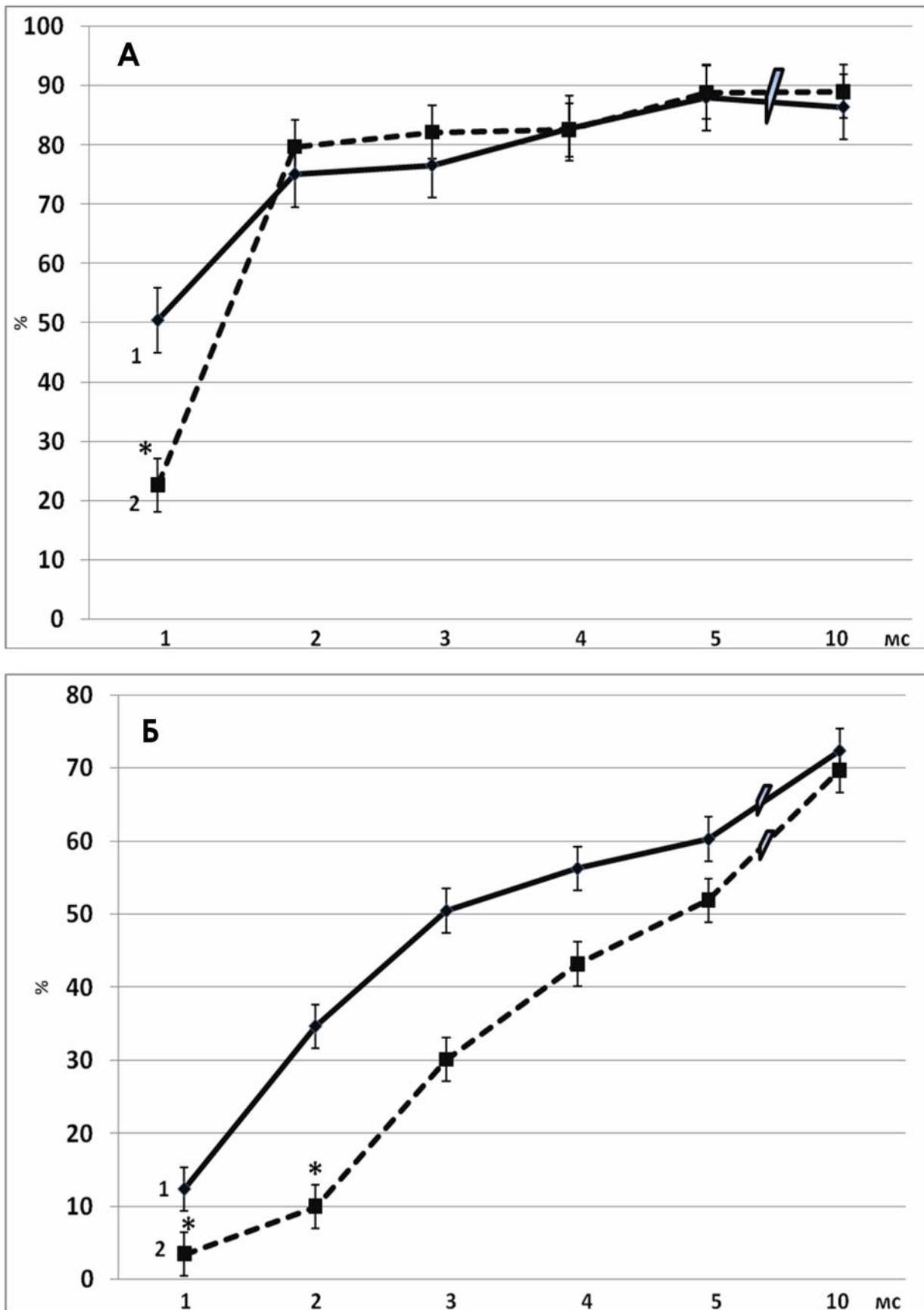
Наслідком порушення енергетичного та пластичного забезпечення нервових механізмів можуть бути і зареєстровані нами в умовах ГТ зміни показника рефрактерності аферентних нервових волокон, які свідчать про уповільнення відновлення вихідної амплітуди ПД ДК у відповідь на подвоєні подразнення, які наносилися на сідничний нерв (використовували парні подразнення з інтервалом від 1 до 10 мс). Це виразно видно при малих інтервалах між подразненнями (рис. 2, А).

Характеристика змін біоелектричних властивостей ВК за умов експериментального гіпотиреозу. Середня амплітуда ПД, викликаних в ВК  $L_5$  подразненням сідничного нерву мала тенденцію до зменшення ( $84,0 \pm 8,0\%$ ;  $n=12$ ;  $p>0,05$ ) - рис. 1, Б, а. В інтактних тварин даний показник в абсолютних величинах становив  $9,33 \pm 1,45$  мВ ( $n=13$ ). Середня величина ЛП ПД ВК в контрольній групі тварин дорівнювала  $1,34 \pm 0,02$  мс ( $n=17$ ). У тварин з експериментальним ГТ цей показник змінювався також недостовірно ( $97,0 \pm 1,0\%$ ;  $n=14$ ;  $p>0,05$ ), (рис. 1, Б, б). Це вказує на те, що за умов ГТ швидкість проведення нервового імпульсу по еферентним волокнам СМ залишалася практично такою ж, як й у тварин контрольної групи на відміну від аферентних волокон, де цей показник уповільнювався. Наведені тези підтверджують і наші дані про зміни ЛП МР ВК [1]. При вивченні тривалості ПД ВК було встановлено достовірне збільшення цього параметра у тварин з експериментальним ГТ. Так, у інтактних щурів середня тривалість ПД дорівнювала  $1,7 \pm 0,08$  мс ( $n=13$ ), а за умов ГТ –  $2,31 \pm 0,12$  мс, тобто  $135,0 \pm 5,0\%$  ( $n=12$ ;  $p<0,01$ ) – рис. 1, Б, в. Дану обставину найімовірніше можна пов'язати з тим, що тривале зниження концентрації тиреоїдних гормонів призводить до морфологічних змін структури нервових волокон, зокрема, до їх демієлінізації [10, 12]. Це, в свою чергу, може по-





**Рис. 1.** Параметри відповідей дорсального (А) та вентрального (Б) корінців спинного мозку білих щурів за умов експериментального гіпотиреозу. Діаграми нормованих середніх значень потенціалів дії: амплітуди (а), латентного періоду (б), тривалості (в), порогу виникнення (г) та хронаксії (д). За 100% прийняті значення в контрольній групі тварин. 1 – інтактні тварини; 2 – тварини з експериментальним гіпотиреозом. На всіх рисунках довірні інтервали складають  $\pm mt$ , де  $t$  – критерій Стюдента при  $p < 0,05$ . Одна, дві або три зірочки відповідають  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$ .



**Рис. 2.** Динаміка змін рефрактерності волокон дорсального (А) та вентрального (Б) корінців спинного мозку в контролі (1) та при гіпотиреозі (2). Інші позначення такі, як і на рис.1.

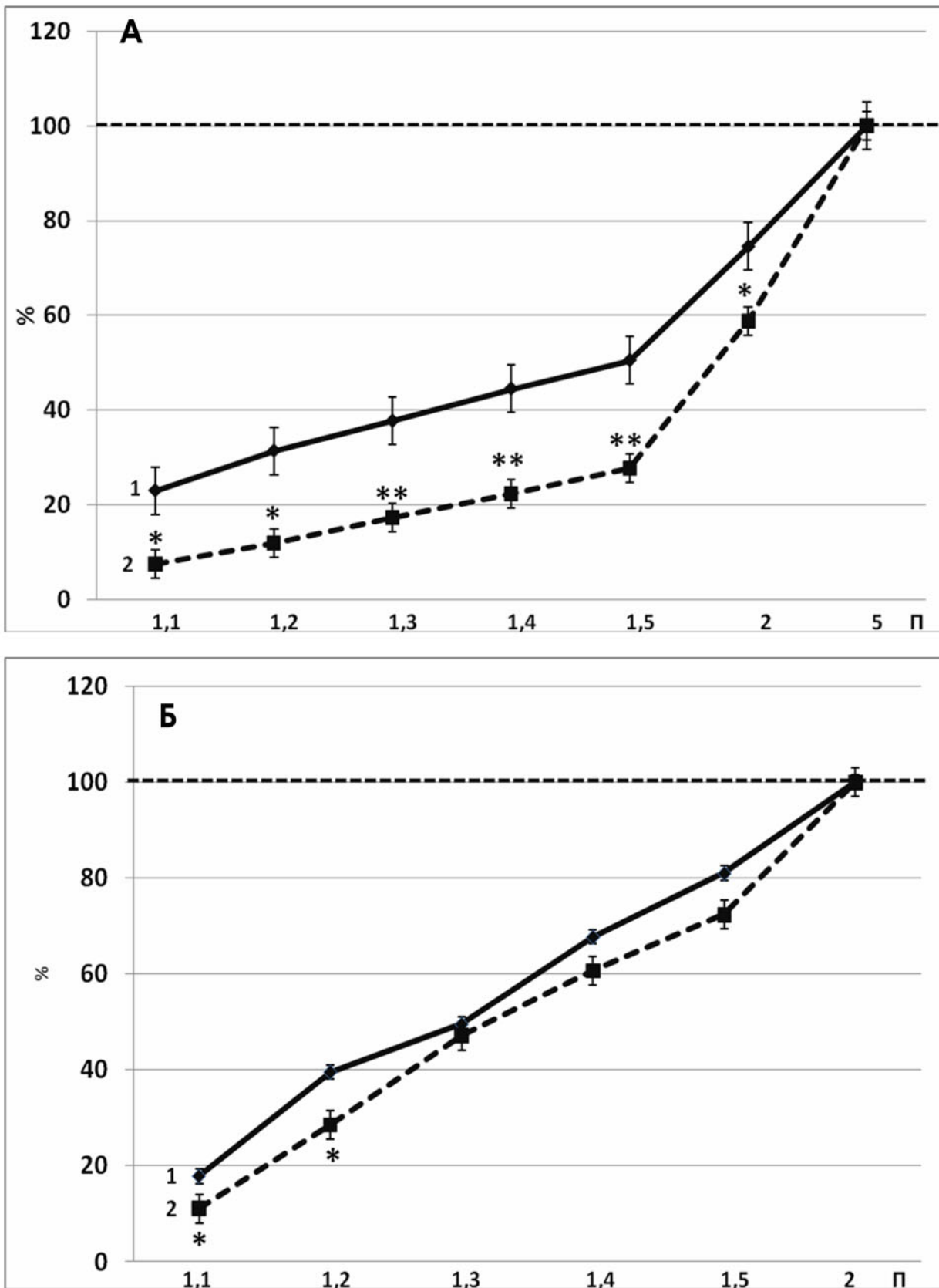


Рис. 3. Динаміка змін потенціалів дії дорсального (А) та вентрального (Б) корінців спинного мозку, викликаних подразненнями різної порогової сили в контролі (1) та при гіпотиреозі (2). Інші позначення такі, як і на рис. 1.

рушувати проведення збудження в мієлінізованих волокнах, обумовлене наявністю перехватів Ранв'є, і в силу цього збільшувати енергетичні витрати на роботу  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  насосів, необхідних для відновлення порушених іонних співвідношень між аксоплазмою та тканинною рідиною [10]. Внаслідок цього, очевидно, швидкість проведення нервових імпульсів уповільнюється, особливо в аферентній частині, про що свідчить збільшення ЛП ПД ДК.

Збудливість еферентних волокон сідничного нерва за умов ГТ характеризувалася недостовірним зниженням порогу виникнення викликаних відповідей в ВК до  $68,0 \pm 7,0\%$  ( $n=14$ ;  $p>0,05$ ), як і в ДК (рис. 1, А, Б, Г). Вищевказаний показник для ВК в абсолютних величинах дорівнював  $0,13 \pm 0,01$  В ( $n=14$ ). Показник хронаксії в еферентних волокнах знижувався, але, не досягаючи відповідного рівня достовірності ( $90,0 \pm 6,0\%$ ;  $n=14$ ;  $p>0,05$ ) – рис. 1, Б, Д. У інтактних тварин середня величина хронаксії складала  $40,3 \pm 2,14$  мкс ( $n=15$ ). Оскільки хронаксія є показником часу досягнення рівня критичної деполяризації, то вищевказані зміни свідчать про те, що за умов ГТ змінюються у невеликих межах і властивості локальних відповідей.

Проаналізувавши рефрактерність еферентних волокон сідничного нерва за допомогою парних подразнень з інтервалами 1-10 мс, відмітили уповільнення (у порівнянні з контролем) відновлення вихідної амплітуди ПД ВК, як і ДК. Це найбільш суттєво виявилось в еферентних волокнах і було виразно видно при малих інтервалах між подвоєними подразненнями (рис. 2, Б).

Зважаючи на відомий факт, щодо стимуляції синтезу додаткових натрієвих каналів в міоцитах при впливі тироксину [2,5-7], можна вважати, що за умов ГТ відбувається зворотний процес, наслідком чого є зниження активності швидких  $\text{Na}^+$ -каналів [10]. Це призводить до змін функціонального стану нервових волокон таким чином, що при загальній тенденції до підвищення збудливості у вигляді зниження порогу час досягнення рівня критичної деполяризації в аферентних волокнах збільшується, про що свідчить більш високе значення хронаксії, а в еферентних волокнах - скорочується, на що вказує зменшення параметра хронаксії. Дане припущення в певному ступені підтверджується й тим, що при нанесенні подразнень на сідничний нерв у межах від 1,1 до 5 порогів викликана відповідь в аферентних волокнах досягає свого максимуму при підвищенні порогової сили подразнення до 5 порогів, у той час як в еферентних волокнах для досягнення такого ж ефекта достатньо 2 порогів (рис. 3, А, Б).

Це може пояснюватись особливостями складу дорсальних і вентральних корінців або особливістю змін активності швидких  $\text{Na}^+$ -каналів [10].

Відмічене вище зниження порогу збудження аферентних і еферентних волокон у складі сідничного нерва, яке не супроводжується збільшенням амплітуди ПД ДК і ВК, може бути свідченням певних змін збудливості нервових волокон за умов ГТ. Уповільнене проведення імпульсу по нервовому стовбуру, можливо, є результатом процесів акомодатії нервових волокон, з одного боку. З іншого боку, не виключено, що збільшення тривалості викликаних відповідей пов'язане з ростом асинхронності відповідей на подразнення волокон різної модальності, що входять до складу сідничного нерва [2,7]. Можливо, що за умов гіпотиреоїдного стану, при порушенні цілісності мієлінової оболонки нервового стовбура, відбувається нібито "розшарування" волокон зі зміною функціональних характеристик і, перш за все, швидкопровідних волокон, які мають достатньо широкий спектр швидкості проведення збудження [5,10]. Тому, при підвищенні збудливості аферентних і еферентних шляхів (зниженні порогу) внаслідок ГТ, пред'явлені в наших дослідках стимули максимальної величини збільшують асинхронність відповідей шляхом залучення додаткових груп волокон різної модальності, що входять до складу сідничного нерва [4,8].

Таким чином, нами встановлено, що за умов експериментального гіпотиреозу змінюються властивості викликаних відповідей, які відводяться від ДК і ВК. Це проявляється, перш за все, у зниженні порогу виникнення ПД, яке, однак, не призводить до підвищення їх амплітуди, у той час, як тривалість потенціалів, а також ЛП ПД ДК збільшуються. Виявлено також збільшення хронаксії аферентних волокон та зменшення її в еферентних волокнах сідничного нерва, що супроводжувалося уповільненням швидкості відновлення амплітуди максимальних відповідей в моторній частині рефлексорної дуго.

## Висновки

1. За умов експериментального гіпотиреозу в дорсальних корінцях відмічається збільшення тривалості ПД, латентного періоду, хронаксії, а також збільшення показника рефрактерності при коротких інтервалах між парними подразненнями, а в вентральних корінцях спинного мозку вищезазначені параметри відповідей і збудливості змінювались недостовірно, окрім тривалості ПД.

2. Отримані результати свідчать про виразні порушення за умов гіпотиреозу функціональних характеристик аферентних та еферентних (прові-

дних) шляхів рефлекторного апарату спинного мозку щурів, що проявляється уповільненням швидкості проведення нервової імпульсації в аферентних та швидкості відновлення викликаних потенціалів в моторних волокнах, обумовлене, скоріш за все, процесами демієлінізації провідних шляхів.

### Перспективи подальших досліджень

Буде продовжено вивчення впливів тиреоїдних гормонів на біоелектричні процеси в моторних волокнах щурів.

**Література.** 1. *Белоконь В. М.* Характеристика сегментарних рефлекторних відповідей спинного мозку щурів за умов модельного гіпотиреозу / В. М. Белоконь, О. Г. Родинський, П. О. Неруш // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2009. – № 1. – С. 7-10. 2. *Вызванная активность афферентных и эфферентных волокон седалищного нерва у крыс в условиях экспериментального гипертиреоза* / Е. А. Макий, П. А. Неруш, А. Г. Родинский [и др.] // *Нейрофизиология / Neurophysiology*. – 2002. – Т. 34, № 1. – С. 51-59. 3. *Дривотинов Б. В.* Поражение нервной системы при эндокринных болезнях / Б. В. Дривотинов, М. З. Клебанов. – Минск : Беларусь, 1989. – 205 с. 4. *Макий Е. А.* Влияние длительной афферентной активации на сегментарные рефлекторные ответы у белых крыс и модификация этих эффектов тироксином и 4-аминопиридином / Е. А. Макий, А. Г. Родинский // *Нейрофизиология / Neurophysiology*. – 2004. – Т. 36, № 3. – С. 214-221. 5. *Макий Е. А.* Сегментарная рефлекторная активность в условиях суперрефлексии, вызванной действием веществ, которые повышают возбудимость спинного мозга / Е. А. Макий, П. А. Неруш, А. Г. Родинский // *Нейрофизиология / Neurophysiology*. – 2000. – Т. 32, № 2. – С. 120-127. 6. *Макий Е. А.* Характер моносинаптических рефлекторных реакций спинного мозга білих щурів за умов системної дії тироксину та 4-амінопіридину / Е. А. Макий, О. Г. Родинський, Л. В. Гузь // *Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія*. – 2004. – № 2. – С. 16-20. 7. *Мантуло П. М.* Моносинаптические реакции интактных и поврежденных рефлекторных путей спинного мозга при избытке и недостатке тиреоидных гормонов в организме : автореф. дис. на соискание науч. степени канд. биол. наук : спец. 03.00.13 "Физиология человека и животных" / П. М. Мантуло. – Днепропетровск, 1980. – 17 с. 8. *Неруш П. О.* Вікові особливості функціонування нервово-м'язової системи щурів за умов гіпертиреозу / П. О. Неруш, Є. А. Макий, О. Г. Родинський // *Фізіологічний журнал*. – 2001. – Т. 47, № 5. – С. 12-17. 9. *Фадеев В. В.* Профессиональный взгляд на проблему гипотиреоза / В. В. Фадеев // *Лечащий врач*. – 2005. – № 5. – С. 26-28. 10. *Brodie C.* Characterization of thyroid hormone effects on Na-K pump and membrane potential of cultured rat skeletal myotubes / C. Brodie, S. R. Sampson // *Endocrinology*. – 1988. – № 2. – P. 891-897. 11. *European*

*convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes* // Council of Europe. – Strasbourg, 1986. – 53 p. 12. *Peripheral neuropathy in subclinical hypothyroidism* / A. Misiunas, H. Niepomnische, B. Ravera [et al.] // *Thyroid*. – 1995. – № 5. – P. 283-286.

### ХАРАКТЕРИСТИКА ВЫЗВАННЫХ ОТВЕТОВ ДОРСАЛЬНЫХ И ВЕНТРАЛЬНЫХ КОРЕШКОВ СПИННОГО МОЗГА В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГИПОТИРЕОЗА

*А. Г. Родинский, В. Н. Белоконь*

**Резюме.** В экспериментах на половозрелых крысах-самцах изучено влияние гипотиреоза на параметры возбудимости дорсальных и вентральных корешков спинного мозга при раздражении седалищных нервов. Установлено, что в дорсальных корешках увеличивается длительность потенциала действия, латентный период, хронаксия и показатель рефрактерности. Вышеуказанные параметры в вентральных корешках изменялись недостоверно, кроме длительности потенциала действия. Указанные изменения отображаются в замедлении скорости проведения нервной импульсации в афферентных и скорости восстановления вызванных потенциалов в моторных волокнах.

**Ключевые слова:** гипотиреоз, дорсальные и вентральные корешки, седалищный нерв, возбудимость.

### THE CHARACTERISTIC OF CAUSED ANSWERS OF DORSAL AND VENTRAL ROOTS OF SPINAL CORD UNDER CONDITION OF EXPERIMENTAL HYPOTHYROIDISM

*A. G. Rodinsky, V. N. Belokon*

**Abstract.** In experiments on mature male rats an influence of hypothyroidism on parameters of excitability of dorsal and ventral roots of a spinal cord has been studied at irritation of sciatic nerves. It has been established, that in dorsal roots duration of potential action, the latent period, hronoksiya and parameters of refractoriness are increased. The above-stated parameters in ventral roots did not change authentically, except for duration of potential of action. The specified changes are reflected in delay of speed of carrying out nervous impulsation in afferent and speeds of restoration of the caused potentials in motor fibres.

**Key words:** hypothyroidism, dorsal and ventral roots, sciatic nerve, irritability.

**Dnepropetrovsk State medical Academy  
(Dnepropetrovsk)**

*Clin. and experim. pathol.* - 2009. - Vol.8, №3.-P.94-100.

Надійшла до редакції 20.09.2009

Рецензент – проф. С. С. Ткачук

© О. Г. Родинський, В. М. Белоконь, 2009

УДК 615.322:546.815/819(474.85)

**О. І. Сметанюк  
Н. В. Черновська**Буковинський державний медичний  
університет, м. Чернівці**ПРОСТОРОВО-ЧАСОВА МІНЛИВІСТЬ  
ВМІСТУ СВИНЦЮ В ЛІКАРСЬКИХ  
РОСЛИНАХ****Ключові слова:** лікарські рослини,  
вміст свинцю, сезонна динаміка.**Резюме.** Вивчено просторово-часову мінливість вмісту Pb у лікарських рослинах Чернівецької області. Проаналізовано чотири види синантропних рослин, які мають цілющі властивості та зростають на мезогеміробних ектопах, що межують із сільськогосподарськими угіддями. Визначено зміни вмісту свинцю залежно від виду, місця зростання та сезону забору рослин.**Вступ**

Дикорослі лікарські рослини є вихідним матеріалом для лікарських препаратів і більшістю використовуються без спеціальної переробки. З одного боку, зростання попиту на лікарсько-рослинну сировину призвело до збільшення масштабів її збору, з іншого – розораність земель обмежує природні осередки для збору екологічно чистої сировини. Наслідком антропогенної трансформації навколишнього середовища є значне зростання рівня важких металів, серед яких свинець визнаний одним із пріоритетних полютантів біосфери [2, 7].

Забруднення ґрунтів свинцем має незворотний характер і тому його надходження, навіть у незначних кількостях, упродовж тривалого часу призводить до істотного накопичення в ґрунті. Кореляція між вмістом рухомої форми металу в ґрунті та насиченістю цим елементом органів рослин, зазвичай, пряма. Аналіз даних літератури, виявив шість видів концентраторів Pb: глід кривочашечковий, калина звичайна, крушина ламка, сухоцвіт болотяний, фіалка триколірна, чорниця звичайна [4]. Незначна кількість рослин концентраторів свідчить, що на елементарний хімічний склад рослин впливають умови довкілля, тобто екологічний чинник [3, 6, 7].

**Мета дослідження**

Вивчити просторово-часову мінливість вмісту свинцю в лікарських рослинах Чернівецької області, зібраних на мезогеміробних ектопах, які межують із сільськогосподарськими угіддями.

**Матеріал і методи**

Об'єкт дослідження – п'ять видів лікарських рослин синантропної фракції, які найбільш поширені в усіх природних зонах Чернівецької області: грицики звичайні, глуха кропива біла, спориш звичайний, кульбаба лікарська, подорожник великий. Збір рослинної сировини проводився

згідно з методиками польового дослідження в травні та вересні 2008 року на околицях дев'яти населених пунктів області. Антропогенний пресинг ектопів визначали за ступенем забур'яненості досліджуваної території. Аналізували перспективні території для збору сировини лікарських рослин із представництвом рудеральних видів 55–65%. Обрані ділянки межували з агроценозами і використовувалися як пасовища або сіножаті луки.

Змішані проби з 5–8 рослин одного виду відбиралися з ділянки 10 м<sup>2</sup> із кожного досліджуваного ектопу. Хімічний аналіз проводили як у цілій рослині, так і в окремих її органах. Вміст свинцю визначали методом атомно-абсорбційної спектрофотометрії [1].

**Обговорення результатів дослідження**

Аналіз отриманих даних щодо вмісту свинцю в різних видах рослин не виявив перевищення гранично допустимих концентрацій [5]. Даний показник у середньому становить 0,215 мг/кг сухої речовини. Коливання вмісту Pb у різних видах становить 0,002–0,805 мг/кг. Значні зміни вмісту металу залежно від досліджуваного ектопу відмічено в грициків звичайних *Capsella bursa-pastolis* L., зібраних на околицях села Мамаївці (0,126 мг/кг) та підніжжі пагорба в селі Красноільськ (0,448 мг/кг). У подорожника великого *Plantago major* L., що зростає на пологому ландшафті с. Гринячка – з 0,014 до 0,142 мг/кг на пологому лузі села Росошани.

Дослідження показали, що за видовою приналежністю найбільше свинцю містить спориш звичайний *Polygonum aviculare* L. – 0,595±0,038 мг/кг, найменше – глуха кропива біла *Lamium album* L. – 0,026±0,009 мг/кг.

Аналіз сезонної динаміки вмісту Pb свідчить, що найбільша кількість полютанта в рослинах має місце у вересні (0,340 мг/кг), що в 3,8 раза більше, ніж у травні. Із числа досліджених лікар-

ських рослин у кульбаби лікарської *Taraxacum officinale* L. у 8,9 раза збільшувався вміст плюмбу у вересні ( $0,489 \pm 0,036$  мг/кг) порівняно з травнем місяцем ( $0,055 \pm 0,004$  мг/кг). Найменші зміни – в 1,1 раза виявлені в спориша звичайного.

Накопичення іонів свинцю відмічається в усіх вегетативних органах рослин, але з різною інтенсивністю. З метою вивчення особливостей накопичення свинцю органами рослин залежно від часу вегетації отримані результати усереднювалися. Привертає увагу відносно підвищений вміст металу в листках рослин ( $0,686 \pm 0,005$  мг/кг), що, на нашу думку, пояснюється аерозольним забрудненням рослин плюмбом. Весною стебла рослин містять найменшу кількість полютанта ( $0,016 \pm 0,001$  мг/кг), восени вміст РЬ значно збільшується ( $0,357 \pm 0,002$  мг/кг). У коренях вміст мікроелемента зростає у вересні місяці ( $0,547 \pm 0,004$  мг/кг) та приблизно вдвічі перевищує рівень його у стеблі. Можна припустити існування бар'єрів, що перешкоджають міграції свинцю висхідною течією. Поступове накопичення металу в коренях упродовж вегетації усуває ці перешкоди і до кінця вегетації рослини він концентрується у стеблі.

### Висновки

1. Невеликі за площею ділянки землі, що межують із різними сільськогосподарськими угіддями, можна використовувати як потенційно ресурсні для збору лікарських рослин синантропної фракції.

2. Під час заготівлі лікарської сировини слід дотримуватись екологічних вимог із метою запобігання забрудненню сировини свинцем: корені збирати рано навесні, а надземні пагони – у весняно-літній сезон; при заготівлі листків із метою зменшення аерозольного забруднення перед висушуванням сировину необхідно промивати водою.

3. Якість лікарської сировини щодо вмісту плюмбу буде вищою, якщо збирати рослини з тривалим терміном вегетації на початку вегетативного періоду.

### Перспективи подальших досліджень

Буде продовжено вивчення важких металів у зборах лікарських рослин.

**Література.** 1. *Іванова В.Л.* Держстандартизовані нормативні документи. Довідник / В.Л. Іванова. – Львів, 2000. – 157 с. 2. *Ильин В.Б.* Тяжелые металлы в системе «почва-растение» / В.Б. Ильин. – Новосибирск, 1991. – 187 с. 3. *Кочелова Н.Е.* Тяжелые металлы в листьях древесных пород городских ландшафтов / Н.Е. Кочелова, М.Г. Макарова, О.В. Новикова // 7-й Вестн. Моск. ун-та. Сер. 5. География. – 2005. – №3. – С. 74-80. 4. *Пишак В.П.* Дикорослі лікарські рослини Буковини. Еколого-ресурсне та медичне значення / В.П.Пишак, О.І. Сметанюк. – Чернівці, 2008. – 208 с. 5. *Медико-биологические* требования и санитарные нормы качества продовольственного сырья и пищевых продуктов. № 5061-89. 6. *Руденко С.С.* Вплив едафічних факторів на накопичення фторидів рослинами лучних біотопів Чернівецької області / С.С. Руденко, О.О.Перепелиця // Пробл. екол. та мед.– Полтава, 2007. – № 1-2. – С. 3-7. 7. *Heavy metal accumulation in some herbaj drugs Rai Vartika, Kakkar Poonam, Khatoon Sayyada* // Pharm. Biol. - 2001. - V.39, № 5. - С. 384-387.

### ПРОСТРАНСТВЕННО-ВРЕМЕННАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ СОДЕРЖАНИЯ СВИНЦА В ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЯХ

*О. И. Сметанюк, Н. В. Черновская*

**Резюме.** Изучена пространственно-временная изменчивость содержания Рb в лекарственных растениях Черновицкой области. Проанализировано четыре вида синантропных растений, которые владеют целебными свойствами и растут на мезогемеробных экотопах, вблизи сельскохозяйственных угодий. Определены изменения содержания свинца в зависимости от вида, места произрастания и сезона сбора растений.

**Ключевые слова:** лекарственные растения, содержание свинца, сезонная динамика.

### SPATIAL –TEMPORAL VARIABILITY OF THE LEAD CONTENT IN MEDICINAL PLANTS

*О. I. Smetaniuk, N. V. Chernovska*

**Abstract.** The spatial - temporal variation of the plumbum content in medicinal plants of the Chernivtsi region has been studied. The authors have analyzed 10 species of synanthropic plants that have healing properties and grow in natural landscapes, bordering on arable lands. Changes of the plumbum content, depending on the species, habitat and the season of collecting plants have been defined.

**Key words:** medicinal plants, lead content, seasonal dynamics.

**Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)**

*Clin. and experim. pathol. - 2009. - Vol.8, №3. - P.101-102.*

*Надійшла до редакції 20.09.2009*

*Рецензент – проф. О. І. Волошин*

*© О. І. Сметанюк, Н. В. Черновська, 2009*

УДК 616-0996546.175]:616.15-019

**В. В. Степанчук**Буковинський державний медичний  
університет, м. Чернівці**ВПЛИВ ХЛОРИДУ СВИНЦЮ НА  
ХРОНОРИТМИ ПРООКСИДАНТНОЇ ТА  
АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМ У БІЛИХ  
ЩУРІВ****Ключові слова:** хлорид свинцю,  
еритроцити, вільнорадикальний  
гомеостаз, хроноритми.**Резюме.** В експерименті досліджено циркадіанні хроноритми показників вільнорадикального гомеостазу в еритроцитах білих щурів. Встановлено, що внаслідок дії хлориду свинцю відбувається десинхроноз у діяльності про- та антиоксидантної систем, який пояснюється посиленням вільнорадикального окиснення ліпідів та зниженням активності антиоксидантних ферментів.**Вступ**

Для патогенезу багатьох захворювань суттєве значення має активація вільнорадикальних механізмів, яка супроводжується підвищенням в організмі рівня активних форм кисню [1, 2]. За нормальних умов активація вільнорадикальних механізмів є одним із засобів надійного захисту організму від різноманітних екзогенних чинників [7]. Разом з цим, підвищений вміст вільних радикалів, який перевищує межі гранично допустимих концентрацій, негативно впливає на метаболічні процеси та може зумовлювати розвиток патологічних змін [3].

Високий вміст оксидантів викликає активацію пероксидної оксидації ліпідів (ПОЛ) та накопичення її продуктів, які також можуть спричинити виникнення істотних порушень. У цьому напрямку важлива роль належить механізмам захисту клітинних структур від токсичної дії оксидантів – системі антиоксидантного захисту (АОЗ), яка підтримує концентрацію активних форм кисню та продуктів пероксидації на безпечному для організму рівні [6].

Водночас дані щодо хроноритмічних змін параметрів системи вільнорадикального пероксидного окиснення як у нормі, так й внаслідок впливу різних стресорних чинників, зокрема солей важких металів, є недостатніми.

**Мета дослідження**

Визначити структуру циркадіанних хроноритмів показників вільнорадикального гомеостазу в еритроцитах білих щурів за умов фізіологічної норми, а також при дії хлориду свинцю.

**Матеріал і методи**

Експерименти проведено на 48 статевозрілих білих щурах-самцях масою 160-180 г, яких утримували за стандартних умов віварію при сталій температурі та вологості повітря, у звичайному світловому режимі, з вільним доступом до води та їжі. Дослідній групі тварин упродовж 14 діб вну-

© В. В. Степанчук, 2009

трішньошлунково вводили водний розчин хлориду свинцю в дозі 50 мг/кг, контрольній групі – водопровідну воду.

Щурів забивали шляхом декапітації відповідно до вимог Європейської конвенції щодо захисту експериментальних тварин, під легким ефірним наркозом о 8-й, 12-й, 16-й та 20-й годинах. Кров стабілізували гепарином, центрифугували 15 хвилин при 3000 об/хв, відокремлювали плазму від формених елементів. Суспензію еритроцитів отримували триразовим промиванням фізіологічним розчином хлориду натрію у співвідношенні 1:10.

Стан ПОЛ оцінювали за вмістом в еритроцитах малонового альдегіду (МА) та дієнових кон'югатів (ДК) [4], системи АОЗ – за рівнем каталази [5].

Статистичну обробку результатів проводили методом варіаційного аналізу з визначенням критерію Стьюдента.

**Обговорення результатів дослідження**

Отримані результати свідчать про те, що за нормальних умов показники вільнорадикального гомеостазу в еритроцитах білих щурів упродовж дослідженої частини доби періодично змінюються. Так, рівень МА поступово збільшувався, досягаючи максимального значення о 20-й год. Акрофаза рівня ДК спостерігалася о 12-й год, батифаза – о 16-й. Активність каталази в еритроцитах інтактних щурів спочатку дещо зростала, згодом набувала менших значень, а о 20-й год ставала майже рівною початковому значенню (табл.).

У щурів, яким щоденно вводили розчин хлориду свинцю в дозі 50 мг/кг, через 14 діб реєстрували суттєві порушення хроноритмів всіх показників прооксидантно- та антиоксидантного гомеостазу, що вивчалися. Зокрема, рівні МА та ДК вірогідно збільшувалися в усі досліджувані часові проміжки (табл.), а їх хронограми, порівняно з контрольними, набували антифазного характеру. В обох випадках відбувався перерозподіл акро- та батифаз.



Таблиця

Хроноритми вільнорадикального гомеостазу в еритроцитах білих щурів при дії хлориду свинцю ( $x \pm Sx$ )

Показники	Група	Години			
		8-00	12-00	16-00	20-00
		n=6	n=6	n=6	n=6
Малоновий альдегід, мкмоль/л	I	39,23 ± 0,917	40,07 ± 0,920	45,19 ± 0,970	49,99 ± 0,126
	II	72,30 ± 0,523 p < 0,001	71,92 ± 1,099 p < 0,001	86,69 ± 1,409 p < 0,001	59,71 ± 2,158 p < 0,01
Дієнові кон'югати, E <sub>232</sub> /мл	I	2,16 ± 0,012	2,23 ± 0,009	2,09 ± 0,018	2,20 ± 0,012
	II	3,22 ± 0,019 p < 0,001	3,12 ± 0,036 p < 0,001	4,27 ± 0,049 p < 0,001	3,71 ± 0,025 p < 0,001
Каталаза, мкмоль/хв·мл	I	2,11 ± 0,051	2,14 ± 0,028	1,95 ± 0,058	2,11 ± 0,013
	II	1,50 ± 0,018 p < 0,001	1,52 ± 0,023 p < 0,001	1,22 ± 0,023 p < 0,001	1,26 ± 0,028 p < 0,001

**Примітка.** I – інтактні тварини; II – тварини, які одержували розчин хлориду свинцю; n – кількість тварин; p – коефіцієнт вірогідності змін між показниками дослідних та інтактних тварин.

Мезор ритму МА зростав з  $43,60 \pm 1,9994$  до  $59,71 \pm 2,158$  мкмоль/л ( $p < 0,001$ ), амплітуда коливань збільшувалася на 32,2% відносно такої в інтактних тварин. Середній рівень ритму ДК також істотно змінювався (з  $2,17 \pm 0,023$  до  $3,58 \pm 0,205$  E<sub>232</sub>/мл,  $p < 0,001$ ), його амплітуда зростала в 5,3 раза.

Всі ці зміни відбувалися на фоні зниження активності ферменту системи АОЗ каталази. Упродовж всього досліджуваного періоду активність каталази порівняно з групами інтактних щурів була вірогідно меншою. Мезор ритму також вірогідно зменшувався відповідно з  $2,08 \pm 0,032$  до  $1,38 \pm 0,068$  мкмоль/хв·мл. Амплітуда коливань хронограми зростала в 2,8 раза.

Таким чином, аналіз хроноритмів показників про- та антиоксидантної систем еритроцитів щурів за умов свинцевої інтоксикації виявив активацію ПОЛ на фоні недостатності АОЗ, що супроводжується ознаками десинхронозу. Це дає підстави стверджувати про розбалансованість систем вільнорадикального гомеостазу, яка призводить до зниження адаптаційно-компенсаторних можливостей організму.

## Висновки

1. Показники оксидатно-антиоксидантного стану білих щурів за умов фізіологічної норми мають циркадіанну спрямованість.

2. Дія на організм хлориду свинцю в дозі 50 мг/кг порушує структуру хроноритмів показників про- та антиоксидантної систем білих щурів, що є наслідком адаптаційно-компенсаторних та декомпенсаторних реакцій організму на екологічно шкідливе навантаження.

## Перспективи подальших досліджень

Буде продовжено вивчення циркадіанних хроноритмів вільнорадикального гомеостазу за умов впливу інших ксенобіотиків на організм.

**Література.** 1.Афонина Г.Б. Липиды, свободные радикалы и иммунный ответ / Г.Б.Афонина, Л.А.Кунон. -К: Здоров'я, 2000. -287 с. 2.Барабой В.А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии / В.А.Барабой, Д.А.Сутковой. -К: Наук. думка, 1997. -420 с. 3.Беленічев І.Ф. Антиоксидантна система захисту організму (огляд) / І.Ф.Беленічев, Є.Л.Левицький, Ю.І.Губський [та ін.] // Совр. пробл. токсикол. -2002. -№3. -С. 24-30. 4.Гаврилов В.Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крове / В.Б.Гаврилов, М.И.Мишкорудная // Лаб. дело. -1983. -№3. -С. 33-36. 5.Королюк М.А. Метод определения активности каталазы / М.А.Королюк, Л.И.Иванова, И.Г.Майорова [и др.] // Лаб. дело. -1988. -№1. -С. 16-19. 6.Мещишен І.Ф., Пішак В.П., Григор'єва Н.П. Основи обміну речовин та енергії: Навчальний посібник / І.Ф.Мещишен, В.П.Пішак, Н.П.Григор'єва. -Чернівці: Медуніверситет, 2005. - 192 с. 7.Трахтенберг И.М. Свинец и окислительный стресс / И.М.Трахтенберг, Т.К.Короленко, Н.А.Утко, Х.К.Мурадян // Совр. пробл. токсикол. -2001. -№4. -С. 50-53.

## ВЛИЯНИЕ ХЛОРИДА СВИНЦА НА ХРОНОРИТМЫ ПРООКСИДАНТНОЙ И ANTIОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМ У БЕЛЫХ КРЫС

В. В. Степанчук

**Резюме.** В эксперименте исследованы циркадианные хроноритмы показателей свободнорадикального гомеостаза в эритроцитах белых крыс. Установлено, что в результате действия хлорида свинца происходит десинхроноз в деятельности про- и антиоксидантной систем, который объясняется усилением свободнорадикального окисления липидов и снижением активности антиоксидантных ферментов.

**Ключевые слова:** хлорид свинца, эритроциты, свободнорадикальный гомеостаз, хроноритмы.

## THE INFLUENCE OF LEAD CHLORIDE ON CHRONORHYTHMS OF PROOXIDANT AND ANTIОXSIDANT SYSTEMS OF ALBINO RATS

V. V. Stepanchuk

**Abstract.** The circadian rhythms of the indices of free radical homeostasis in the erythrocytes of albino rats have been studied in an experiment. It has been established that due to the action of plumbum chloride there occurs desynchronization which is accounted for by an enhancement of free radical lipid peroxidation and a decrease of the activity of antioxidant enzymes.

**Key words:** lead chloride, erythrocytes, free radical homeostasis, chronorhythms.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2009. - Vol. 8, №3. -P.103-104.

Надійшла до редакції 20.09.2009

Рецензент – доц. Н. П. Григор'єва

© В. В. Степанчук, 2009

**О. В. Ткачук**Буковинський державний медичний  
університет, м. Чернівці**ЦЕРЕБРАЛЬНА РЕАКЦІЯ СИСТЕМИ  
ЛІПОПЕРОКСИДАЦІЯ-  
АНТИОКСИДАНТНИЙ ЗАХИСТ НА  
ДВОБІЧНУ КАРОТИДНУ ІШЕМІЮ-  
РЕПЕРФУЗІЮ В ЩУРІВ ЗІ  
СТРЕПТОЗОТОЦИН-ІНДУКОВАНИМ  
ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ**

**Ключові слова:** цукровий діабет,  
ішемія-реперфузія головного мозку,  
ліпопероксидація, антиоксидантні  
ферменти.

**Резюме.** Досліджено вплив двобічної каротидної ішемії-реперфузії на стан ліпопероксидації та антиоксидантного захисту в структурах головного мозку щурів зі стрептозотоциновим цукровим діабетом. Встановлено, що цукровий діабет знижує вміст продуктів ліпопероксидації та активність супероксиддисмутази. Ішемічно-реперфузійне пошкодження головного мозку в щурів із діабетом практично не впливає на інтенсивність пероксидного окиснення ліпідів, проте ще більше, ніж цукровий діабет, пригнічує активність антиоксидантних ферментів.

**Вступ**

Наукові доробки сьогодення не залишають сумнівів щодо тісного взаємозв'язку між порушеннями вуглеводного обміну та частотою і тяжкістю перебігу цереброваскулярної патології [8, 9]. Встановлено, що короткотривала фокальної ішемії головного мозку у тварин із гіперглікемією призводить не лише до розвитку більш обширної зони некрозу, але й суттєвішої загибелі нейронів зони пенумбри порівняно з аналогічною моделлю ішемії за умов нормоглікемії [11]. Аналогічна ситуація має місце й у хворих на цукровий діабет – ішемічні інсульти в них зустрічаються частіше, а їх наслідки – тяжчі [2,4]. Провідною патогенетичною ланкою ушкодження нервової тканини за ішемічних впливів є оксидативний стрес [5]. Порушення прооксидантно-антиоксидантних взаємовідносин має місце також і при цукровому діабеті [1,2,10], однак дані літератури стосовно цих змін неоднозначні [2,3,13]. Крім того, вкрай недостатньо досліджено стан цієї системи в структурах мозку за умов поєднаної дії довготривалого діабету та ішемії-реперфузії головного мозку, що вказує на актуальність подібних досліджень.

**Мета дослідження**

Вивчити вплив неповної глобальної ішемії мозку на показники оксидативного стресу в корі потиличної частки та лімбіко-гіпоталамічних структурах мозку щурів зі стрептозотоциновим цукровим діабетом.

© О. В. Ткачук, 2009

**Матеріал і методи**

У дослідах використано нелінійних білих лабораторних самців-щурів. Цукровий діабет моделювали однократним внутрішньочеревинним уведенням стрептозотоцину (Sigma, США, 60 мг на 1 кг маси тіла) [1]. Рівень глікемії визначали глюкозооксидазним методом. Тривалість діабету становила чотири місяці. У частини контрольних щурів моделювали неповну глобальну ішемію мозку шляхом двобічного кліпсування загальних сонних артерій [6]. Ішемічний період становив 20 хв, реперфузійний – 60 хв. Контролем слугували несправжньооперовані щури без та з цукровим діабетом, у котрих здійснювали всі маніпуляції до етапу припинення кровотоку по сонних артеріях. Евтаназію тварин виконували декапітацією під наркозом.

Інтенсивність пероксидного окиснення ліпідів у гомогенатах кори потиличної частки, перегородки мозку, мигдалеподібного комплексу ядер, преоптичної ділянки та медіобазального гіпоталамуса визначали за вмістом дієнових кон'югатів (ДК) та малонового альдегіду (МА) [7]. Стан антиоксидантного захисту оцінювали за активністю супероксиддисмутази (СОД), каталази (КТ) та глутатіонпероксидази (ГПО) [7]. Структури мозку ідентифікували за координатами стереотаксичного атласу [12].

Результати досліджень опрацьовано за допомогою пакета прикладних програм “Statistica (“Statsoft”, США). За тестом Шапіро-Уїлка групи

порівняння мали нормальний розподіл. Статистичну значимість відмінностей оцінювали за t-критерієм Ст'юдента для незалежних виборок. Дані представлені у вигляді середніх арифметичних та стандартного відхилення.

Усі експериментальні дослідження та евтаназія тварин проводилися з дотриманням міжнародних принципів Європейської конвенції про за-

хист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1985).

### Обговорення результатів дослідження

У корі потиличної частки контрольних тварин неповна глобальна ішемія головного мозку з наступною реперфузією призвела до зростання вмі-

Таблиця

#### Інтенсивність пероксидного окиснення ліпідів та активність антиоксидантних ферментів у структурах мозку щурів зі стрептозотоциновим цукровим діабетом та неповною глобальною ішемією мозку (M±m, n=11)

Група спостереження	Вміст		Активність ферментів		
	дієнових кон'югатів (нмоль/мг білка)	малонового альдегіду (нмоль/мг білка)	супероксид-дисмутази (од/хв·мг білка)	каталази (мкмоль/ хв·мг білка)	глутатіон-пероксидази (нмоль G-SH-хв·мг білка)
Потилична частка кори					
Контроль	2,51±0,056	0,515±0,015	31,6±0,898	2,24±0,292	0,433±0,088
Ішемія-реперфузія	2,74±0,101	0,642±0,018 p <sub>1</sub> <0,0005	20,7±0,537 p <sub>1</sub> <0,0005	3,22±0,147 p <sub>1</sub> <0,008	1,05±0,097 p <sub>1</sub> <0,0005
Діабет	1,29±0,107 p <sub>1</sub> <0,0005	0,386±0,020 p <sub>1</sub> <0,0005	5,69±0,306 p <sub>1</sub> <0,0005	2,89±0,247	0,404±0,015
Діабет та ішемія-реперфузія	1,22±0,106	0,308±0,041	3,91±0,370 p <sub>2</sub> <0,001	1,15±0,106 p <sub>2</sub> <0,0005	0,279±0,036 p <sub>2</sub> <0,004
Перегородка мозку					
Контроль	2,83±0,076	0,611±0,016	33,28±1,01	2,23±0,040	0,697±0,184
Ішемія-реперфузія	2,76±0,111	0,670±0,028	17,9±0,329 p <sub>1</sub> <0,0005	3,16±0,140 p <sub>1</sub> <0,0005	0,884±0,078
Діабет	1,22±0,077 p <sub>1</sub> <0,0005	0,418±0,024 p <sub>1</sub> <0,0005	5,38±0,344 p <sub>1</sub> <0,0005	2,74±0,310	0,384±0,021
Діабет та ішемія-реперфузія	1,71±0,163 p <sub>2</sub> <0,015	0,398±0,043	4,16±0,306 p <sub>2</sub> <0,016	1,68±0,310 p <sub>2</sub> <0,027	0,355±0,047
Мигдалеподібний комплекс ядер					
Контроль	2,69±0,079	0,635±0,014	37,8±0,602	2,39±0,544	0,650±0,164
Ішемія-реперфузія	2,70±0,112	0,773±0,016 p <sub>1</sub> <0,0005	17,4±0,718 p <sub>1</sub> <0,0005	2,86±0,311	0,902±0,084
Діабет	1,21±0,075 p <sub>1</sub> <0,005	0,378±0,014 p <sub>1</sub> <0,005	5,79±0,447 p <sub>1</sub> <0,005	3,03±0,250	0,396±0,019
Діабет та ішемія-реперфузія	1,51±0,121	0,354±0,027	5,47±0,654	1,85±0,224 p <sub>2</sub> <0,002	0,285±0,018 p <sub>2</sub> <0,0005
Преоптична ділянка					
Контроль	2,75±0,095	0,637±0,014	36,7±0,784	2,37±0,076	0,658±0,164
Ішемія-реперфузія	2,69±0,109	0,708±0,023 p <sub>1</sub> <0,016	15,7±0,460 p <sub>1</sub> <0,0005	3,43±0,120 p <sub>1</sub> <0,0005	0,911±0,109
Діабет	1,32±0,113 p <sub>1</sub> <0,0005	0,419±0,031 p <sub>1</sub> <0,0005	6,45±0,566 p <sub>1</sub> <0,0005	3,16±0,333 p <sub>1</sub> <0,033	0,390±0,012
Діабет та ішемія-реперфузія	1,68±0,128	0,386±0,032	4,60±0,337 p <sub>2</sub> <0,01	1,58±0,210 p <sub>2</sub> <0,001	0,322±0,025 p <sub>2</sub> <0,051
Медіобазальний гіпоталамус					
Контроль	2,57±0,078	0,598±0,019	36,0±1,01	1,54±0,203	0,653±0,161
Ішемія	2,82±0,057 p <sub>1</sub> <0,028	0,709±0,040 p <sub>1</sub> <0,02	18,1±0,668 p <sub>1</sub> <0,0005	3,56±0,082 p <sub>1</sub> <0,0005	0,929±0,058
Діабет	1,18±0,055 p <sub>1</sub> <0,0005	0,383±0,010 p <sub>1</sub> <0,0005	5,66±0,409 p <sub>1</sub> <0,0005	3,07±0,276 p <sub>1</sub> <0,0005	0,377±0,020
Діабет та ішемія-реперфузія	1,22±0,074	0,330±0,031	3,89±0,279 p <sub>2</sub> <0,002	1,53±0,250 p <sub>2</sub> <0,0005	0,273±0,026 p <sub>2</sub> <0,005

**Примітка.** вірогідність змін у порівнянні з: p<sub>1</sub> – показниками в контрольних тварин; p<sub>2</sub> – показниками в щурів із цукровим діабетом

сту МА, активності КТ та ГПО в 1,2, 1,4, 2,4 раза відповідно, і зниження активності супероксиддисмутази в 1,5 раза (табл.). Цукровий діабет спричинив у цій структурі зниження вмісту ДК, МА та СОД відповідно в 1,9, 1,3 та 5,6 раза порівняно з контролем. Ішемія-реперфузія мозку в щурів із діабетом знизилась активність усіх ферментів антиоксидантного захисту (в 1,5, 2,5, 1,4 раза для СОД, КТ та ГПО) і не вплинула на вміст продуктів ліпопероксидації.

У контрольних щурів реакція підкіркових структур на неповну глобальну ішемію мозку була менш суттєвою за кількістю змінених параметрів (за винятком медіобазального гіпоталамуса).

У перегородці мозку в 1,9 раза знизилась активність СОД, але одночасно в 1,4 раза зросла активність КТ, у мигдалеподібних ядрах в 1,2 раза зріс вміст МА та у 2,2 раза знизилась активність КТ, у преоптичній ділянці в 1,1 раза зріс вміст МА та в 1,4 раза – активність КТ, проте у 2,3 раза знизилась активність СОД. Більш вагомою були зміни досліджених параметрів у медіобазальному гіпоталамусі: тут відбулося зростання вмісту ДК, МА та активності КТ в 1,1, 1,2, 2,3 раза відповідно й зниження у 2 рази активності СОД. Цукровий діабет спричинив зниження в усіх лімбіко-гіпоталамічних структурах вмісту ДК, МА, активності СОД (в 2,3, 1,5, 6,2 раза в перегородці, у 2,2, 1,7, 6,5 раза – у мигдалеподібному комплексі ядер, у 2,1, 1,5, 5,9 раза – у преоптичній ділянці, в 2,2, 1,6, 6,4 раза – у медіобазальному гіпоталамусі). Крім того, в останніх двох структурах спостерігалось зростання активності КТ в 1,3 раза та два рази відповідно. Отже, спільним для всіх досліджених нами структур при діабеті є зниження як інтенсивності ліпопероксидації, так й активності СОД.

Привертає увагу стабільно суттєві зниження активності СОД, які кількісно значно переважають ступінь пригнічення ліпопероксидації.

Досить однотипною у тварин із цукровим діабетом є також реакція системи ліпопероксидація-антиоксидантний захист на каротидну ішемію-реперфузію – вона характеризується пригніченням активності всіх антиоксидантних ферментів у корі потиличної частки (в 1,5, 2,5, 1,4, раза), преоптичній ділянці (в 1,4, 2,1, 1,2 раза) та медіобазальному гіпоталамусі (в 1,5, 2,0, 1,4 раза) для СОД, КТ, ГПО відповідно. У мигдалеподібному комплексі знизилась в 1,6 та 1,4 раза активність КТ і ГПО, а в перегородці мозку – в 1,3 та 1,6 раза активність СОД і КТ. Крім того, тут достовірно знизився також вміст первинних продуктів ліпопероксидації. Таким чином, незважаючи на вагомий зниження антиоксидантної активності у щурів

із діабетом, ішемія мозку у тварин цієї групи спричиняє ще більше її пригнічення.

У цілому можна дійти загального висновку, що цукровий діабет знижує рівень функціональної активності системи ліпопероксидація-антиоксидантний захист, а ішемічно-реперфузійне пошкодження головного мозку у тварин із даною патологією спричиняє виснаження ферментативної ланки антиоксидантного захисту.

## Висновки

1. Стрептозотоциновий цукровий діабет знижує вміст первинних і вторинних продуктів ліпопероксидації та активність супероксиддисмутази.

2. Ішемічно-реперфузійне пошкодження головного мозку в щурів зі стрептозотоциновим діабетом практично не впливає на інтенсивність пероксидного окиснення ліпідів, проте ще більше, ніж цукровий діабет, пригнічує активність антиоксидантних ферментів.

## Перспективи подальших досліджень

Для створення цілісної уяви про стан вільнорадикальних процесів за умов поєднаної дії цукрового діабету та ішемії-реперфузії головного мозку ми вважаємо доцільним вивчення в церебральних структурах стану окиснювальної модифікації білків.

**Література.** 1. *Антиоксидантная защита* и структурные изменения в головном мозге у крыс при экспериментальном сахарном диабете / С. А. Шестакова, Р. П. Степанов, Г. А. Григоренко, Н. В. Федорова [и др.] // Пробл. эндокринолог. – 2006. – №1. – С. 37-44. 2. *Балаболкин М. И.* Роль окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений диабета / М. И. Балаболкин, Клебанова // Пробл. эндокринолог. – 2000. – №6. – С. 29-34. 3. *Зайчик А. М.* Молекулярно-биологические основы нарушений гуморальной регуляции при сахарном диабете / А. М. Зайчик // Мед. акад. журн. – 2008. – Т. 8, №1. – С. 127-138. 4. *Интерлейкины* и хемокины при остром ишемическом инсульте, отягощенном и не отягощенном диабетом / А. С. Бояджян, Э. А. Аракуелова, В. А. Айвазян, Л. А. Манукян // Цитокины и воспал. – 2008. – Т. 7, №1. – С. 40-43. 5. *Оксидантный стресс* и кислородный статус при ишемическом инсульте / В. И. Скворцова, Я. Р. Нарциссов, М. К. Бодыхов [и др.] // Журн. неврол. и психиатрии. – 2007. – №1. – С. 30-36. 6. *Скибо Г. Н.* Использование различных экспериментальных моделей для изучения клеточных механизмов ишемического поражения мозга Г. Н. Скибо // Патология. – 2004. – Т. 1, №1. – С. 22-30. 7. *Сучасні методи* експериментальних та клінічних досліджень центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії / В. М. Магалаєс, А. О. Міхеев, Ю. Є. Роговий [та ін.] – Чернівці, 2001. – 42 с. 8. *Brain, a gluco-dependent organ: toxic effects of hypoglycemia and hyperglycemia* / Radermecker R. R., Philips J. S., Jandrain B. J. [et al.] // Rev. Mer. Liege. – 2008. – Vol. 63, №5-6. – P. 280-286. 9. *Bruno A.* Management of hyperglycemia during acute stroke / A. Bruno // Curr. Cardiol. Rep. – 2009. – Vol. 11, №1. – P. 36-41. 10. *Figuroa-Romero C.* Mechanisms of disease: the oxidative stress theory of diabetic neuropathy / C. Figuroa-Romero, M. Sadidi, E. L. Feldman // Rev. Endocr. Metab. Disord. – 2008. – Vol. 9, №4. – P. 301-314. 11. *Impaired wound healing after cerebral hypoxia-ischemia in the diabetic mouse* / R. Kumari, L. B. Willing, J. K. Krady [et al.] // J. Cereb. Blood Flow. Metabol. – 2007. – Vol. 27, №4. – P. 710-718. 12. *Konig J. F., Klippel P. A.* The rat brain. A stereotaxis

atlas of forebrain and lower part of the brain stem.– Baltimore: The Williams and Wilkins Company, 1963.– 162 p. 13. Lopes J.P. Oxidative stress and its effects on insulin resistance and pancreatic beta-cells dysfunction: relationship with type 2 diabetes mellitus complications / J.P.Lopes, S.M.Oliveira, J.S.Fortunato // J.Acta Med. Port. – 2008. – Vol.21, №3. – P. 293-302.

**ЦЕРЕБРАЛЬНАЯ РЕАКЦИЯ СИСТЕМЫ  
ЛИПОПЕРОКСИДАЦИЯ-АНТИОКСИДАНТНАЯ  
ЗАЩИТА НА ДВУСТОРОННЮЮ КАРОТИДНУЮ  
ИШЕМИЮ-РЕПЕРФУЗИЮ У КРЫС СО  
СТРЕПТОЗОТОЦИН-ИНДУЦИРОВАННЫМ  
САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ**

*А. В. Ткачук*

**Резюме.** Исследовано влияние двусторонней каротидной ишемии-реперфузии на состояние липопероксидации и антиоксидантной защиты в структурах головного мозга крыс со стрептозотоциновым сахарным диабетом. Установлено, что сахарный диабет снижает содержание в мозге продуктов липопероксидации и активность супероксиддисмутазы. Ишемически-реперфузионное повреждение головного мозга на фоне диабета практически не влияет на интенсивность перекисного окисления липидов, однако еще больше, чем сахарный диабет, угнетает активность антиоксидантных ферментов.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, ишемия-реперфузия головного мозга, липопероксидация, антиоксидантная защита.

**CEREBRAL REACTION OF SYSTEM  
OF LIPOPEROXIDATION-ANTIOXIDANT DEFENCE  
TO THE BILATERAL CAROTID ISCHEMIA-  
REPERFUSION IN RATS WITH STREPTOZOTOCIN-  
INDUCED DIABETES**

*O. V. Tkachuk*

**Abstracts.** The influence of the bilateral carotid ischemia-reperfusion on the indices of lipid peroxidation and antioxidant protection of some brain structures of rats with streptozotocin-induced diabetes has been studied. It was ascertained that the diabetes decreases content of lipoperoxidation products and superoxidismutase activity in brain structures. Ischemic-reperfusion damage of the brain of rats with diabetes mellitus practically has not any effects on lipid peroxidation state, but more intensively than diabetes mellitus decreases activity of the antioxidant enzymes in all investigated structures.

**Key words:** diabetes mellitus, brain ischemia-reperfusion, lipid peroxidation, antioxidant enzymes.

**Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)**

*Clin. and experim. pathol.- 2009.- Vol.8, №3.-P.105-108.*

*Надійшла до редакції 20.09.2009  
Рецензент – проф. В. Ф. Мислицький  
© О. В. Ткачук, 2009*

**М. Р. Хара**  
**А. М. Дорохіна**

Тернопільський державний медичний  
університет імені І.Я.Горбачевського

## ВПЛИВ ДЕФІЦИТУ СТАТЕВИХ ГОРМОНІВ НА ВЕГЕТАТИВНУ РЕГУЛЯЦІЮ СЕРЦЕВОГО РИТМУ ЗА ЗАСТОСУВАННЯ L-АРГІНІНУ

**Ключові слова:** гонадектомія,  
L-аргінін, автономна нервова  
система.

**Резюме.** В експериментах на самцях і самках щурів зі збереженими та видаленими гонадами дослідили вплив L-аргініну на автономний контроль діяльності серця. Встановили, що гонадектомія призвела до підвищення напруження регуляторних систем у тварин обох статей, активації симпатичного та зменшення парасимпатичного контролю серцевої діяльності, проте суттєвішими зміни були в самок. Застосування прекурсора NO L-аргініну в щурів зі збереженими гонадами викликало незалежно від статі зменшення напруження регуляторних систем, послаблення адренергічних та посилення холінергічних впливів на серце. Уведення L-аргініну кастрованим самцям та самкам спричинило активацію парасимпатичної ланки автономної нервової системи та зменшення симпатичного контролю серцевої діяльності. Проведені дослідження довели статеву відмінність вегетативної регуляції серця й залежність ефектів L-аргініну від рівня статевих гормонів.

### Вступ

У клінічній практиці часто виникають ситуації, коли зміни з боку серцево-судинної системи є не лише маркерами порушення функціонування інших органів, а й з'являються задовго до появи симптомів, характерних для тієї чи іншої екстракардіальної патології. Один із таких прикладів – поява серцево-судинних захворювань (ССЗ) на тлі дефіциту статевих гормонів (мено- та андропаузи). Так, результати Nurses' Health Study показали, що в жінок після білатеральної оваріектомії ризик виникнення ССЗ зростає у 2 рази, що підтверджує кардіопротекторні впливи жіночих статевих гормонів [2]. Стосовно чоловічої статі, то у хворих на ІХС у поєднанні з есенціальною гіпертензією та ожирінням, рівень тестостерону нижчий, ніж у здорових осіб того ж віку, на 10-15% [4]. В етіології та патогенезі ССЗ чільне місце посідають порушення регуляції серця автономною нервовою системою (АНС) та функціонування системи оксиду азоту (NO) [3, 7, 8]. Саме парасимпатична ланка АНС через блукаючий нерв здатна обмежувати аритмогенні впливи підвищеного тону симпатичної нервової системи і може діяти як природний блокатор кальцієвих каналів [5, 6, 8]. Потенційно NO здатний регулювати активність обох ланок АНС. Згідно даних літератури, саме NO зменшує

вивільнення норадреналіну (НА) та збільшує виділення ацетилхоліну (АХ). В основі першого явища лежить NO– цГМФ–фосфодіестеразо-II (PDE-II)-залежне посилення гідролізу цАМФ, що спричиняє зменшення активності N-типу Ca-каналів, а відповідно, й зменшення надходження іонів Ca<sup>2+</sup> в цитозоль нервового закінчення. В кінцевому результаті зазначений механізм призводить до послаблення екзоцитозу везикул з НА. Стосовно ж посилення вивільнення АХ за участі NO, то цей ефект реалізується через активацію цГМФ–PDE-III-залежного регуляторного шляху, що викликає пресинаптичне цАМФ- та протеїнкіназо-A-залежне фосфорилування N-типу Ca-каналів, а відповідно – збільшення притоку іонів Ca<sup>2+</sup>. Описаний вище каскад процесів обумовлює посилення екзоцитозного вивільнення АХ [5, 6].

Незважаючи на численні дослідження ролі NO у функціонуванні міокарда, відсутні дані стосовно вегетативної регуляції серця за умов дефіциту статевих гормонів на тлі застосування прекурсора NO - L-аргініну.

### Мета дослідження

Вивчити вплив гонадектомії на регуляцію серця АНС при зміні активності функціонування системи NO.

## Матеріал і методи

Досліди провели на 48 білих лабораторних статевозрілих щурах обох статей, масою 170-210 г. Тварин поділили на 8 груп. Першу та другу групи становили інтактні самці та самки відповідно, третю та четверту – самці і самки, яким вводили L-аргінін (600мг/кг), п'яту і шосту – кастровані самці та самки, сьому та восьму – кастровані самці та самки, яким вводили донатор NO у зазначеній вище дозі. Для вивчення регуляції серця АНС реєстрували ЕКГ (апарат «Кардіолаб СЕ+», виробництво ХАІ «Медика») у наркотизованих тіопенталом натрію щурів (40мг/кг) на 20-й хв. після внутрішньоочеревинного уведення L-аргініну, із подальшим проведенням математичного аналізу серцевого ритму. Аналізували частоту серцевих скорочень (ЧСС), моду (Мо), амплітуду моди (АМо), варіаційний розмах кардіоінтервалів ( $\Delta X$ ), індекс напруження регуляторних систем (ІН) [1].

## Обговорення результатів дослідження

В інтактних тварин спостерігали статеві відмінності адренергічно-холінергічного балансу. Так, у самок значення АМо та ІН були меншими на 9,5% та 23,7% відповідно, а величина  $\Delta X$  – на 12,1% більшою, ніж аналогічні показники в самців (табл.). Це свідчило про домінуючу в самок роль парасимпатичної ланки АНС в регуляції серцевого ритму, а в самців – симпатичної, що підтверджується результатами інших досліджень [8].

Після видалення гонад у самців величина  $\Delta X$  зменшилася на 10,3%, а ІН зріс на 11,3%; у самок -

на 20,5% та 35,7% відповідно, крім того, в останніх зріс і показник АМо на 9,9%. Таким чином, гонадектомія призвела до підвищення напруження регуляторних систем у тварин обох статей. Це проявилось у вигляді змін вегетативного балансу – зменшенні холінергічного та активації симпатичного контролю серцевої діяльності. Виявлені порушення адрено-холінергічних взаємовідносин з боку АНС можуть бути наслідком стресу, спричиненого кастрацією [8], та зменшення продукції NO, адже саме NO бере участь у модулюванні передачі сигналу в АНС, описаними вище шляхами [5, 6]. Встановлено, що зменшення рівня тестостерону в самців призводить до зниження експресії ендотеліальної та нейрональної синтази NO [4]. У самок порушення продукції NO пов'язано, з одного боку, із відсутністю стимуляції естрадіолом синтезу NO ендотеліальною NO-синтазою (eNOS), а з іншого – зміною співвідношення в системі L-аргінін/асиметричний диметиларгінін (ADMA – ендогенний конкурентний з L-аргініном інгібітор eNOS) у бік його зростання за рахунок підвищення рівня циркулюючого ADMA, а відтак – суттєвішого пригнічення утворення NO [7]. Тому описана вище тенденція змін активності різних ланок АНС вираженішою була в когорті оварієктомованих самок.

Порівняння показників гонадектомованих щурів різної статі не виявило жодних відмінностей у вегетативній регуляції серцевої діяльності. Таке нівелювання статевих відмінностей функціонування АНС є ще одним свідченням того, що саме ест-

Таблиця

Показники математичного аналізу щурів різної статі зі збереженими та видаленими гонадами без та за застосування L-аргініну

Групи тварин		ЧСС, хв. <sup>-1</sup>	Мо,с	Амо,%	$\Delta X$ ,с	ІН
Інтактні	♂	443±12 1	0,136±0,004 9	36,1±1,1 17	0,0058±0,0002 25	22879±675 33
	♀	416±12 2	0,145±0,004 10	32,7±0,6 18	0,0065±0,0002 26	17453±605 34
Некастровані + L-аргінін	♂	401±4 3	0,15±0,002 11	31,4±0,9 19	0,0068±0,0003 27	15594±916 35
	♀	359±11 4	0,168±0,005 12	27,9±0,3 20	0,0077±0,0002 28	10916±477 36
Кастровані	♂	439±10 5	0,137±0,003 13	35,9±0,8 21	0,0052±0,0002 29	25453±829 37
	♀	410±14 6	0,148±0,005 14	35,9±0,4 22	0,0052±0,0002 30	23680±747 38
Кастровані + L-аргінін	♂	397±10 7	0,152±0,004 15	25,6±0,4 23	0,0067±0,0002 31	12788±543 39
	♀	347±12 8	0,173±0,005 16	26,3±1,3 24	0,0077±0,0002 32	10035±763 40

Примітка. P<sub>1-3</sub><0,01; P<sub>2-4</sub><0,01; P<sub>5-7</sub><0,02; P<sub>6-8</sub><0,01; P<sub>9-11</sub><0,01; P<sub>10-12</sub><0,01; P<sub>13-15</sub>=0,02; P<sub>14-16</sub><0,01; P<sub>17-18</sub><0,05; P<sub>17-19</sub><0,01; P<sub>18-20</sub><0,001; P<sub>18-22</sub><0,001; P<sub>21-23</sub><0,001; P<sub>22-24</sub><0,001; P<sub>25-26</sub><0,02; P<sub>25-27</sub><0,02; P<sub>25-29</sub><0,02; P<sub>26-28</sub><0,001; P<sub>26-30</sub><0,001; P<sub>29-31</sub><0,001; P<sub>30-32</sub><0,001; P<sub>33-34</sub><0,001; P<sub>33-35</sub><0,001; P<sub>33-37</sub><0,05; P<sub>34-36</sub><0,001; P<sub>34-38</sub><0,001; P<sub>37-39</sub><0,001; P<sub>38-40</sub><0,001

роген-прогестероновий фон та рівень тестостерону відповідальні за кардіопротекцію [2, 4, 7, 8].

На тлі попереднього застосування L-аргініну в некастрованих тварин отримали таку динаміку: у самців ЧСС зменшилась на 9,4%, показник Мо збільшився на 10,2%, АМо зменшилась на 12,9%, ΔХ зріс на 17,1%, а ІН знизився на 31,8%. У самок динаміка показників була наступною: ЧСС зменшилась на 13,7%, величина Мо збільшилась на 15,8%, АМо зменшилась на 14,7%, ΔХ збільшився на 17,9%, а ІН зменшився на 37,5%. Таким чином, застосування L-аргініну, як прекурсора NO, в щурів зі збереженими гонадами обох статей призвело до зменшення напруження регуляторних систем, що проявилось послабленням симпатичних впливів та посиленням холінергічного контролю діяльності серця. Така однотипна динаміка змін симпато-вагального балансу, очевидно, пов'язана зі здатністю NO зменшувати вивільнення НА симпатичними та збільшувати вивільнення АХ парасимпатичними нервовими терміналями [5, 6].

Після гонадектомії за застосування L-аргініну в самців отримали такі результати: у порівнянні з кастрованими тваринами ЧСС зменшилась на 9,6%, показник Мо збільшився на 10,6%, АМо зменшилась на 28,7%, ΔХ зріс на 49,8%, а ІН знизився на 44,7%. У самок зміни аналізованих показників наступні: ЧСС зменшилась на 15,3%, величина Мо збільшилась на 17,2%, АМо зменшилась на 26,8%, ΔХ збільшилась на 48,4%, а ІН зменшилась на 57,6% у порівнянні з оваріектомованими щурами. Отримані результати засвідчили, що динаміка показників, які відображали адренергічно-холінергічний баланс активності АНС, була аналогічною до такої у тварин зі збереженими гонадами. Але інтенсивність встановлених змін була суттєвішою в кастрованих особин, особливо в оваріектомованих самок. Така активація L-аргініном холінергічної ланки АНС у гонадектомованих тварин обумовлена, ймовірно, значно вищим, ніж у інтактних, тонусом симпатичної нервової системи. Адже на тлі високого адренергічного тону вплив парасимпатичної ланки АНС також посилений. Це явище отримало назву «акцентуованого антагонізму» та є результатом перехресних адренергічно-холінергічних впливів. Доведено, що норадреналін підвищує здатність нейронів парасимпатичної нервової системи вивільняти АХ [6]. Крім того, встановлена динаміка всіх показників показала, що застосування L-аргініну в гонадектомованих тварин (особливо в самок) сприяло збільшенню тону парасимпатичної ланки АНС, що можна оцінити позитивно, враховуючи стрес-лімітуючу її функцію [1, 8].

## Висновки

1. Гонадектомія призводить до зсуву симпато-парасимпатичного балансу автономної регуляції серця в бік активації адренергічного та зменшення холінергічного контролю. Суттєвіші зміни виникають в оваріектомованих самок.

2. У самців та самок зі збереженими гонадами за застосування L-аргініну виникає зменшення симпатичного й посилення холінергічного контролю діяльності серця з боку автономної нервової системи.

3. У гонадектомованих тварин обох статей, проте більшою мірою в самок, уведення L-аргініну призводить до активації парасимпатичних впливів з боку автономної нервової системи, що вказує на статеві відмінності ролі NO в регуляції діяльності серця.

## Перспективи подальших досліджень

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні впливу блокаторів NO-синтаз на регуляцію діяльності серця з боку автономної нервової системи в гонадектомованих тварин.

**Література.** 1. *Анализ вариабельности ритма сердца в клинической практике (Возрастные аспекты)* [Коркушко О.В., Писарук А.В., Шатило В.Б. и др.]; К.: Институт геронтологии, 2002. - С. 192. 2. *Кулаков В.И.* Постоваризектомический синдром / В.И.Кулаков, С.В.Юренина, Е.Ю.Майчук // Клиническая лекция. / М., 2003. - С. 21. 3. *Лутай М.И.* Дисфункция эндотелия при ишемической болезни сердца: значение и возможные пути коррекции. Часть 1. Эндотелий – универсальный регулятор функции сердечно-сосудистой системы / М.И.Лутай, М.А.Слободской // Укр. кард. журн. – 2001. - № 3. - С. 79-83. 4. *Мансурова Е.А.* Исследование качества жизни у больных с ранним приобретенным андрогенодефицитом в сочетании со стенокардией напряжения и вопросы оптимизации лечения: автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.05 / Е.А.Мансурова. — Воронеж, 2009. — 25с. 5. *Massion P.B.* Nitric oxide and cardiac function / P.B.Massion, O.Ferron, C.Dessy [et al.] // Circ. Res. – 2003. – V. 93. – P. 388-400. 6. *Herring N.* Cholinergic Control of Heart Rate by Nitric Oxide is Site Specific / N.Herring, E.J.F.Danson, D. J. Paterson // News Physiol. Sci. – 2002. - V. 17, №. 5. – P. 202-208. 7. *Покровская Т.Г.* Комбинированная фармакологическая коррекция метаболического пути L-аргинина / NO при моделировании дефицита оксида азота: автореф. дис. на соискание науч. степени д. мед. наук: спец.: 14.00.25 / Курск, 2009. – 47с. 8. *Роль холінергічної системи в патогенезі адреналінової міокардіодистрофії у тварин різної статі: автореф. дис.на здобуття наук ступеня д-ра мед. наук: спец. 14.03.04 «Патологічна фізіологія» / М.Р.Хара.– Тернопіль, 2006. – 32 с.*

## ВЛИЯНИЕ ДЕФИЦИТА ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ НА ВЕГЕТАТИВНУЮ РЕГУЛЯЦИЮ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ L-АРГИНИНА

*М. Р. Хара, А. М. Дорошина*

**Резюме.** В экспериментах на самцах и самках крыс с сохранными и удаленными гонадами исследовали влияние L-аргинина на автономный контроль деятельности сердца. Установили, что гонадектомия привела к повышению напряжения регуляторных систем у животных обоих полов, активации симпатического и уменьшения парасимпатического контроля сердечной деятельности, но более существенные изменения были у самок. Использование прекурсора NO



L-аргинина у крыс с сохранными гонадами вызывало независимо от пола уменьшение напряжения регуляторных систем, ослабление адренергических и усиление холинергических влияний на сердце. Введение L-аргинина кастрированным самцам и самкам вызвало активацию парасимпатического звена автономной нервной системы и уменьшение симпатического контроля сердечной деятельности. Проведенные исследования показали половые отличия вегетативной регуляции сердца и зависимость эффектов L-аргинина от уровня половых гормонов.

**Ключевые слова:** гонадэктомия, L-аргинин, автономная нервная система.

**INFLUENCE OF SEX HORMONES DEFICIENCY ON THE VEGETATIVE REGULATION OF HEART RATE IN CASE OF L-ARGININE ADMINISTRATION**

*M. R. Khara, A.M. Dorokhina*

**Abstract.** Examined the influence of sex hormones deficiency on the autonomic control of the heart without and with the use of L-arginine in the experiments on male and female rats

with preserved and removed gonads. Found that gonadectomy led to the increasing of regulatory systems' tension in both sex animals, sympathetic activation and reduced parasympathetic control of the heart activity, but the changes was higher in the gonadectomised female cohort. Using a precursor of NO in both sex rats with preserved gonads caused reduction of regulatory systems' tension, weakening of the adrenergic and strengthening of the cholinergic control of the heart. Administration of the L-arginine led to the excessive activation of parasympathetic and reducing of sympathetic control of the heart in gonadectomised male and female rats. This proves the modulating effects of sex hormones on the autonomic control of the heart and the dependence of L-arginine effects on estrogen-progesteron background and level of testosterone.

**Key words:** gonadectomy, L-arginin, autonomic nervous system.

**State Medical University (Ternopil)**

*Clin. and experim. pathol.* - 2009. - Vol.8, №3. - P.109-112.

*Надійшла до редакції 20.09.2009*

*Рецензент – проф. С. С. Качук*

© *M. P. Khara, A. M. Dorokhina, 2009*

УДК 616.441: 616.45 – 001.1/3

*А. А. Ходоровська  
Т. О. Штефанець  
Ю. Ю. Малик  
Н. П. Пентелейчук*

## МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ТИРЕОЇДНОГО ЕПІТЕЛІЮ НА ФОНІ ДІЇ СТРЕСУ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Ключові слова:** щитоподібна залоза, стрес, морфометрія.

**Резюме.** Вивчено морфологічні зміни щитоподібної залози щурів в умовах іммобілізаційного стресу. Показано, що при стресі відбувається зменшення площі фолікула, тиреоїдного епітелію, тироцита та його висоти, а також збільшення фолікулярно-клітинного індексу.

### Вступ

Сучасне технократичне суспільство піддається зростаючим стресорним навантаженням. Тому набуває все більшої актуальності проблема вивчення механізмів розвитку патологічних змін внаслідок дії стресорних чинників, а також пошуку способів адаптації організму та його захисту від стресу [6]. Основою розвитку патологічних станів при стресі є тривалий вплив гормонів, які беруть участь в формуванні стресової реакції і викликають порушення в обміні ліпідів, вуглеводів та електролітів [7]. Нині досягнуті певні успіхи у з'ясуванні значення гіпофіз-наднирничкової системи при стресі [9]. Однак зміни метаболізму і функції інших відділів нейроендокринної системи, зокрема системи гіпоталамус-аденогіпофіз-щитоподібна залоза, вивчені недостатньо [8]. У літературі є повідомлення про морфофункціональні зміни щитоподібної залози в умовах стресу, але вони носять суперечливий характер [2, 3, 4].

### Мета дослідження

Вивчити морфологічні особливості щитоподібної залози в умовах іммобілізаційного стресу.

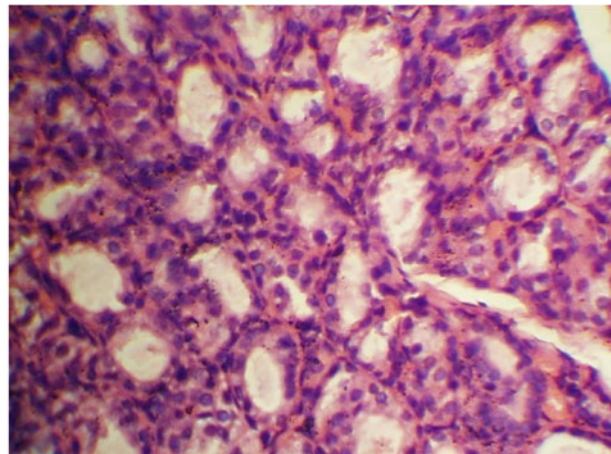
### Матеріал і методи

Проведені експериментальні дослідження на 14 білих статевозрілих щурах-самцях, з вихідною масою тіла 100-150 г. Тварини знаходилися на стандартному раціоні в приміщенні віварію при кімнатній температурі з вільним доступом до їжі та води. Дослідження проведені взимку (світловий режим: 12 год світло – 12 год темрява). Тварини розподілені на дві експериментальні групи по сім особин у кожній. 1-а група – контрольна; 2-а група – тварини, які піддавалися стресу. Стрес моделювали шляхом 1-годинної іммобілізації тварин у пластикових клітках. Дослідних тварин виводили з експерименту шляхом декапітації під ефірним наркозом. Виділяли щитоподібну залозу, фіксували її

в 10% розчині формаліну впродовж трьох діб з подальшою заливкою в парафін. Виготовляли гістологічні зрізи товщиною  $5\pm 1$  мкм, зафарбовували гематоксилін-еозином та вивчали під мікроскопом "Біолам". Вивчали морфологічні особливості щитоподібної залози та визначали деякі її морфометричні показники (за допомогою окуляр-мікрометра АМ9-2): діаметр, площу, об'єм фолікула, просвіту фолікула, фолікулярного епітелію, тироцита; висоту тироцита та фолікулярно-клітинний індекс [1]. Отримані результати обробляли статистично за допомогою програми "Excel-2000".

### Обговорення результатів дослідження

Результати описового морфологічного дослідження показали, що у тварин 2-ї групи спостерігається переважання дрібних фолікулів у щитоподібній залозі порівняно з контрольною групою, значне сплюснення фолікулярного епітелію, виражена його десквамація. Також спостерігалися розлади кровопостачання щитоподібної залози у вигляді венозного застою. Цитоплазма та ядра тироцитів світліші, ніж у тварин контрольної групи (рис.).



**Рис.** Морфологічні зміни фолікулів щитоподібної залози щурів в умовах іммобілізаційного стресу

При морфометричному дослідженні щитоподібної залози виявлені досить значні зміни у тварин 2-ї групи. Так, площа фолікула менше на 18%, а об'єм фолікула – на 34% порівняно з групою інтактних тварин ( $p < 0,05$  та  $p < 0,001$  відповідно). Спостерігається вірогідне зменшення площі тиреоїдного епітелію та його об'єму. Також виявляється зменшення площі тироцита на 44 % та його висоти – на 42 %, визначається збільшення фолікулярно-клітинного індексу.

Вказані морфологічні зміни: зменшення площі та об'єму тиреоїдного епітелію, площі та висоти тироцита та збільшення фолікулярно-клітинного індексу, наявність клітин із світлою цитоплазмою та ядром свідчать про зниження функціональної активності щитоподібної залози [1]. Однак зменшення площі та об'єму фолікулів, а також десквамація фолікулярного епітелію вказує, навпаки, на підвищення її секреторної активності [5]. Такі різнонаправлені морфологічні зміни щитоподібної залози в умовах іммобілізаційного стресу ми схильні розглядати як її першопочаткову активацію з перспективою подальшого виснаження при тривалому впливі стресогенного чинника. Безумовно, дане положення повинно бути також обґрунтовано визначенням рівнів тиреоїдних гормонів сироватки крові, які ми плануємо провести в подальших дослідженнях.

### Висновок

Іммобілізаційний стрес спричиняє зміни морфологічного стану щитоподібної залози в дослідних тварин, які можна розглядати як первинну активацію секреції щитоподібної залози з подальшим її виснаженням.

### Перспективи подальших досліджень

Перспективним у даному напрямі є вивчення функціонального стану щитоподібної залози в умовах стресу, а саме визначення рівня вільних тиреоїдних гормонів та тиреотропного гормону.

**Література.** 1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. Руководство / Г.Г.Автандилов. – М.: Медицина, 1990. – 384 с. 2. Алексіна М.Ю. Стан ендокринної системи шурів різного віку в умовах іммобілізаційного стресу і впливу адаптогену біомосу / М.Ю.Алексіна, О.О. Сукачова // Фізіол. ж.– 1993. – Т.39, №1. – С. 78-83. 3. Дмитриева И.И. Морфофункциональные показатели щитовидной железы в отдалённые сроки после длительного стрессирования у линий крыс, селективированных по возбудимости нервной системы / И.И.Дмитриева, Д.А.Ирдисова, А.И. Вайда [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 1994. – Т.40, №1. – С. 50-52. 4. Селятицкая В.Г. Морфофункциональные изменения щитовидной железы у лабораторных животных при действии холода / В.Г.Селятицкая, С.В.Одинцов, Л.А. Обухова [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 1998. – Т.44, №4. – С. 40-42. 5. Хмельницкий О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний щитовидной железы. Рук-во / О.К.Хмельницкий. – СПб.: СОТИС, 2002. – 288 с. 6. Шафиркин А.В. Компенсаторные резервы организма и здоровье населения в условиях хронических антропогенных воздействий и длительного психоэмоционального стресса / А.В. Шафиркин // Физиол. человека. – 2003. – Т.29, №6. – С.12-22. 7. Tsigos C. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress / C.Tsigos, G.P.Chrousos // J. Psychosom. Res. – 2002. – Vol. 53(4) – P. 865-871.

### МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ТИРЕОИДНОГО ЭПИТЕЛИЯ НА ФОНЕ ДЕЙСТВИЯ СТРЕССА

А. А. Ходоровская, Т. А. Штефанец,  
Ю. Ю. Малик, Н. П. Пентелейчук

**Резюме.** Изучены морфологические изменения щитовидной железы крыс в условиях иммобилизационного стресса. Показано, что при стрессе происходит уменьшение площади фолликула, тиреоидного эпителия, тироцита и его высоты, а также увеличение фолликулярно-клеточного индекса.

**Ключевые слова:** стресс, щитовидная железа, морфометрия.

### MORPHOLOGICAL CHANGES OF THYROID EPITHELIUM AGAINST A BACKGROUND OF STRESS ACTION

A. A. Khodorovska, T. O. Shtefanets,  
Yu. Yu. Malyk, N. P. Penteleichuk

**Abstract.** The morphological features of a thyroid gland were studied at immobilization stress. It was shown, that at stress there was a decrease of the area of a follicle, thyroid epithelium, thyrocyte and his height, and also augmentation of a follicular-cellular coefficient.

**Key words:** stress, thyroid gland, morphometry.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

*Clin. and experim. pathol.* - 2009. - Vol.8, №3. - P.113-114.

Надійшла до редакції 20.09.2009

Рецензент – проф. І. С. Давиденко

© А. А. Ходоровська, Т. О. Штефанець, Ю. Ю. Малик,  
Н. П. Пентелейчук, 2009

УДК 618.3 – 06: 616.12 – 008: 331.1

**О. Г. Чернюх<sup>1</sup>**  
**В. Ф. Мислицький<sup>2</sup>**<sup>1</sup> – Чернівецький міський клінічний  
пологовий будинок №1<sup>2</sup> – Буковинський державний медичний  
університет, м.Чернівці**СПІВВІДНОШЕННЯ БІЛКОВИХ ФРАКЦІЙ  
СИРОВАТКИ КРОВІ ВАГІТНИХ ІЗ ЛЕГКИМ  
ТА СЕРЕДНІМ СТУПЕНЕМ ПРЕЕКЛАМПСІЇ****Ключові слова:** вагітність,  
пreeклампися, білки крові, білкові  
фракції.**Резюме.** У роботі наведені результати обстеження вагітних із  
різним ступенем пreeкламписі щодо співвідношення білкових фракцій  
сироватки крові на фоні інших основних показників білкового  
обміну. Аналіз отриманих результатів свідчить про суттєве  
зростання вмісту ?- та ?-глобулінів у вагітних із цією патологією,  
які можуть бути діагностичними критеріями пreeкламписі.**Вступ**

Пізній токсикоз вагітних характеризується певною мірою типовою картиною порушення діяльності судинної, нервової систем, змінами функцій нирок, печінки, обміну речовин. У зарубіжній літературі гестоз окремо не відмежовують: цей патологічний стан розглядають як гіпертензивне порушення при вагітності (гіпертензія, пreeклампися, еклампсія) [1].

Пreeклампися вагітних супроводжується розвитком синдрому ендогенної інтоксикації. Його біохімічними маркерами є показники білкового обміну, перелік клінічних досліджень яких наведено в наказі «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги» МОЗ України №676 від 31 грудня 2004 року. Пreeклампися залишається однією з провідних причин материнської смертності. Більшість жінок помирають від некрозу печінки або внаслідок розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому дорослих [5].

Патогенез патологічного стану остаточно не вивчений. Існує біля 30 теорій його патогенезу, в яких важливу роль відіграють імуностатичні фактори, генетична схильність, пошкодження ендотелія та ін. [2-4].

**Мета дослідження**

Дослідити біохімічні дисфункції печінки, що ґрунтуються на співвідношенні білкових фракцій та основних показниках білкового обміну вагітних із легким та середнім ступенями пreeкламписі.

**Матеріал і методи**

Обстежено 24 вагітних із діагнозом пreeкламписі, 13 з яких знаходились у відділенні анестезіології з ліжками для палат інтенсивної терапії міського клінічного пологового будинку №1 м.Чернівці.

Співвідношення білкових фракцій сироватки крові визначали методом осадження фосфатними буферами різної молярності. Крім того, визначали вміст загального білка (уніфікованим біуретовим методом), альбумінів (з бромгексоловим зеленим), концентрацію основних ферментів амінотрансфераз – АЛАТ та АСАТ (метод Райтмана-Френкеля) в сироватці крові.

**Обговорення результатів дослідження**

У 50% вагітних із різним ступенем пreeкламписі було виявлено зниження рівня загального білка. Середньостатистична величина цього показника становила 60,1 г/л при нормі від 65,0 г/л і вище. У хворих, які знаходились у відділенні інтенсивної терапії – відповідно 57,6 г/л при нижній межі норми 60,0 г/л. Рівень альбумінів сироватки крові характеризувався прогресуючим зниженням, особливо на фоні протеїнурії різного ступеня, саме у вагітних, що перебували в палатах інтенсивної терапії з мінімальним строком вагітності 28-30 тижнів. Так, рівень альбумінів у цих хворих коливався від 28,0 до 34,0 г/л. Тобто співвідношення альбумінів та глобулінів корелювало з рівнем протеїнурії. У загальному пreeклампися характеризувалася прогресуючою гіпопротеїнемією саме на фоні протеїнурії.

У нормі альбуміно-глобулінове співвідношення (А/Г коефіцієнт) становить – 1,2. У госпіталізованих вагітних він варіював від 0,80 до 1,57. Низький А/Г коефіцієнт вказував на прогресуючу протеїнурію, а отже на нирково-печінкову недостатність різного ступеня та етіології.

Для всіх обстежених відносний середній відсоток альбумінів за А.А. Покровським становив 55,7% при нормативній нижній межі 56,6%. У госпіталізованих хворих цей показник становив 49,7%. Отже гіпоальбумінемія на фоні гіпопротеїнемії була вже досить суттєвою зважаючи

Таблиця

Основні середньостатистичні показники сироватки крові у вагітних з преєклампсією, що знаходились у палатах інтенсивної терапії (n=13)

Показники	Загальний білок, г/л	Альбумін, г/л	Відносний % білкових фракцій				АЛАТ, мкмоль/год/л	АСАТ, мкмоль/год/л
			$\alpha_1$	$\alpha_2$	$\beta$	$\gamma$		
норма	60,0-80,0	30,0-55,0	3,0-5,6	6,9-10,5	7,3-12,5	12,8-19,0	0,1-0,66	0,1-0,45
дослід	57,6±4,5	31,6±1,9	7,5*	12,5*	13,2	14,2	0,96±0,11	0,68±0,18

Примітка. \* - величини, які вірогідно відрізняються від показників норми ( $p < 0,05$ )

на наявність патологічно-клінічних ускладнень у вагітних. Тому загальноприйняті показники білкового обміну не можуть служити маркерами початкового стану гестозів. Стан гіпоальбумінемії інформує про некроз гепатоцитів.

З іншого боку співвідношення білкових фракцій навіть на фоні нормального рівня білка та альбумінів крові зазнавало суттєвих змін. Проведені дослідження показали, що у 18 з 24 хворих із різним ступенем ускладнень спостерігалось істотне вибіркоче підвищення  $\alpha$ - чи  $\beta$ -глобулінових фракцій. Така картина зберігалась як на фоні загальної гіпопротеїнемії, так і за нормальних показників загального білка сироватки крові. У 5 з цього числа відмічено одночасне суттєве збільшення як  $\alpha$ - так і  $\beta$ -глобулінових фракцій. Необхідно відмітити, що  $\gamma$ -глобулінова фракція знаходилась в межах норми у 22 обстежених, у двох хворих підвищення  $\gamma$ -глобулінів спостерігалось паралельно з достатньо високим рівнем  $\beta$ -глобулінів.

До 90%  $\alpha$ -глобулінів і 50%  $\beta$ -глобулінів синтезуються гепатоцитами. Ці глобуліни є основними транспортними білками, інгібіторами протеолітичних ферментів та ін. Навіть на фоні нормальних показників рівня загального білка та відсутності протеїнурії спостерігається суттєве підвищення цих фракцій, що може бути початковим маркером патологічного процесу преєклампсії разом із показниками рівня ферментів амінотрансфераз у сироватці крові.

## Висновки

1. Порушення співвідношення білкових фракцій у вагітних із гестозом свідчить про розвиток поліорганної дисфункції на фоні нормального рівня загального білка крові та відсутності протеїнурії;

2. Протеїнемія та протеїнурія характеризують розвиток високого ступеня системної запальної реакції, одним із наслідків якого є преєклампсія вагітних;

3. Суттєве підвищення  $\alpha$ - чи  $\beta$ -глобулінів сироватки крові можуть служити прогностичним критерієм розвитку преєклампсії.

## Перспективи подальших досліджень

Враховуючи зміни білкових фракцій саме за рахунок зростання гострофазових білків буде детальніше досліджено їх вміст у сироватці крові вагітних з преєклампсією різного ступеня.

**Література.** 1. Колгушкіна Т.Н. Гестоз: современные аспекты проблемы / Т.Н. Колгушкіна, В.А. Шостак, В.Э. Кирик // Медицинские новости. – 2000. – №9. – С.22-36. 2. Павлов О.Г. Генетические аспекты гестозов (история и состояние проблемы) / О.Г. Павлов, В.Г. Иванов // Акуш. и гинекол. – 2005. – №3. – С.8-10. 3. Сидорова И.С. Новые данные о генезе гестоза и оценке степени его тяжести / И.С. Сидорова, А.Г. Габиров, Н.А. Микитина, А.В. Бардачов // Акуш. и гинекол. – 2006. – №6. – С.10-14. 4. Сніжко Т.Б. Порушення гемокоагуляційного гемостазу при преєклампсії вагітних / Т.Б. Сніжко // Вісник наукових досліджень – 2002. – №1(25). – С.97-99. 5. Шифман Е.М., Гуменюк Е.Г., Вишин А.А. Активированный протеин С и преєклампсия / Е.М. Шишман, Е.Г. Гуменюк, А.А. Вишин // Рос. мед. журнал – 2006. – №3. – С.49-53.

## СООТНОШЕНИЕ БЕЛКОВЫХ ФРАКЦИЙ СЫРОВАТКИ КРОВИ БЕРЕМЕННЫХ С ЛЕГКОЙ И СРЕДНЕЙ СТЕПЕНЬЮ ПРЕЭКЛАМПСИИ

О. Г. Чернюк, В. Ф. Мыслицкий

**Резюме.** В работе приведены результаты исследования беременных с разной степенью преєклампсии касательно соотношения белковых фракций сыворотки крови на фоне изменения других основных показателей белкового обмена. Анализ полученных результатов показал существенное возрастание содержания  $\alpha$ - и  $\beta$ -глобулинов у беременных с данной патологией, которые могут быть одними из диагностических критериев преєклампсии.

**Ключевые слова:** беременность, преєклампсия, белки крови, белковые фракции.

## CORRELATION OF THE PROTEIN FRACTIONS OF THE BLOOD SERUM IN PREGNANT WOMEN WITH LIGHT AND MODERATE DEGREE OF PRE-ECLAMPSIA

O. G. Chernyukh, V. F. Myslitskiy

**Abstract.** In this work we presented the results of study of pregnant with varying degrees of pre-eclampsia, regarding the ratio of protein fractions in serum against a background of changes in other key indicators of protein metabolism. The analysis of the obtained results has shown the presence of a significant increase of  $\alpha$ - and  $\beta$ -globulins content of pregnant with this pathology, which may be one of the diagnostic criteria of pre-eclampsia.

**Key words:** pregnant, pre-eclampsia, proteins of plasma, fraction of proteins.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2009. - Vol.8, №3.-P.115-116.

Надійшла до редакції 20.09.2009

Рецензент – доц. Н.П. Григор'єва

© О. Г. Чернюк, В. Ф. Мыслицкий, 2009

**К. А. Чимпой**Буковинський державний медичний  
університет, м. Чернівці**ОСОБЛИВОСТІ ТИРЕОЇДНОГО  
ГОМЕОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ  
ДИФУЗНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ПЕЧІНКИ****Ключові слова:** хронічні дифузні  
захворювання печінки, тиреоїдний  
гомеостаз, тиреоїдні гормони.**Резюме.** Вивчено особливості тиреоїдного забезпечення організму хворих на хронічні дифузні захворювання печінки. Встановлено, при цьому порушується тиреоїдний гомеостаз. Виявлено зростання рівня тиреотропного гормону та зниження показників вільних трийодтироніну та тироксину. Встановлені зміни можна розглядати як «синдром еутиреоїдної патології».**Вступ**

Загальновідомо, що тироксин ( $T_4$ ) та трийодтиронін ( $T_3$ ) необхідні для нормального розвитку, росту й функціонування організму в цілому [4,5,9]. Ці гормони регулюють рівень базального метаболізму всіх клітин, включаючи гепатоцити, що позначається на функціональному стані печінки, яка, в свою чергу, метаболізує тиреоїдні гормони, які регулюють системні ендокринні ефекти [2,7].

Особливе значення печінки для метаболізму тиреоїдних гормонів обумовлено також високою швидкістю кровообігу в ній (1500 мл/хв) та проходженням через судини печінки біля 30% хвилинного об'єму крові [1,3,6]. Отже, порушення функціонального стану щитоподібної залози може призводити до зміни функції печінки, а при захворюваннях печінки можуть виникати порушення метаболізму тиреоїдних гормонів [1,8].

**Мета дослідження**

Дослідити особливості морфофункціональних змін щитоподібної залози у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки (ХДЗП).

**Матеріал і методи**

Обстежено 82 хворих на ХДЗП (42 хворих на хронічний гепатит та 40 на цироз печінки), які знаходилися на стаціонарному лікуванні в гастроентерологічному відділенні Чернівецької обласної клінічної лікарні та 20 практично здорових осіб (ПЗО) відповідного віку і статі, що склали контрольну групу.

Діагноз обстежених хворих встановлювали на підставі ретельно зібраного анамнезу, загальноприйнятого комплексу клініко-лабораторних та інструментальних методів дослідження, визначення сироваткових маркерів вірусів гепатиту В та С, УЗД органів черевної порожнини та щито-

подібної залози. Для досягнення поставленої мети визначали вміст у сироватці крові вільного  $T_4$ , вільного  $T_3$  та ТТГ, а також обчислювали коефіцієнти:  $T_3/T_4$ ,  $T_4/T_3$ , ТТГ/ $T_3$ , ТТГ/ $T_4$ , тиреоїдний індекс (ТІ), які відображають функціональний стан системи гіпофіз-щитоподібна залоза. Периферичну активність тиреоїдних гормонів оцінювали за допомогою сумарного тиреоїдного індексу (СТІ). Автоімунні захворювання ЩЗ діагностували шляхом визначення в сироватці крові АТ- МФТ (антитіла до мікросомальної фракції) ЩЗ та АТ-ТГ (антитіла до тиреоглобуліну). Хворі на хронічний гепатит вірусної етіології, хворобу Вільсона-Коновалова, природжену недостатність  $\alpha 1$ -антитрипсину ( $\alpha 1$ -інгібітора протеїназ), ідіопатичний (генетичний) гемохроматоз, автоімунний гепатит у дослідження не включалися.

Отримані результати оброблені за допомогою програми Biostat із використанням t-критерію Ст'юдента.

**Обговорення результатів дослідження**

У результаті проведеного дослідження виявлено морфофункціональні зміни тиреоїдного статусу організму у хворих на ХДЗП.

Дифузне збільшення ЩЗ із дифузним зниженням ехогенності тканини в ході ультрасонографічного дослідження, встановлено у 23,2% (19) хворих.

У 6,1% обстежених відмічалася зменшення розмірів ЩЗ та частково рееструвалися вогнища фіброзу, що може бути проявом гіпотирезу. У 20,7% пацієнтів відмічалася неоднорідність структури та контурів ЩЗ.

Слід зауважити, що частота і ступінь збільшення ЩЗ у хворих на ХДЗП за даними пальпації та ультразвукового дослідження не відрізнялася від ПЗО, у той час як одиничні вузловутворення зустрічалися дещо частіше. Так серед ПЗО вузловий та змішаний зоб зустрічалися у 10%

Таблиця 1

Показники тиреоїдного гомеостазу у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки ( $M \pm m$ )

Показник	Практично здорові особи (n=20)	Хворі на хронічні дифузні захворювання печінки (n=82)
ТТГ, мМО/л	1,78±0,162	2,53±0,116*
вільний T <sub>4</sub> , пмоль/л	15,88±0,894	19,55±0,628*
вільний T <sub>3</sub> , пмоль/л	5,47±0,326	4,77±0,147*
вільний T <sub>3</sub> /вільний T <sub>4</sub>	0,37±0,029	0,27±0,014*
вільний T <sub>4</sub> /вільний T <sub>3</sub>	3,19±0,237	4,47±0,216*
ТТГ/вільний T <sub>3</sub>	0,35±0,040	0,59±0,037*
ТТГ/вільний T <sub>4</sub>	0,12±0,011	0,14±0,008
Тиреоїдний індекс	13,78±1,301	11,92±0,805
Сумарний тиреоїдний індекс	247,60±13,61	222,3±6,152

Примітка. \* - різниця вірогідна в порівнянні з показником у практично здорових осіб ( $P < 0,05-0,01$ ).

Таблиця 2

Показники тиреоїдних антитіл у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки ( $M \pm m$ )

Показник		Практично здорові особи (n=20)	Хворі на хронічні дифузні захворювання печінки (n=82)
Антитіла до тиреоглобуліну	Титр позитивний	n	2
		%	2,4
	Середній титр ( $M \pm m$ )	26,29±2,446	53,66±2,883*
Антитіла до мікросомальної фракції щитоподібної залози	Титр позитивний	n	4
		%	4,9

Примітка. \* - різниця вірогідна порівняно з показником практично здорових осіб ( $p < 0,05$ )

обстежених, у той час у хворих на ХДЗП цей показник становив 18,3%.

Результати дослідження тиреоїдного забезпечення організму наведено в таблиці 1.

В групі ПЗО показники функціонального стану ЩЗ знаходяться в межах норми.

Так, аналіз результатів досліджень показав, що ХДЗП супроводжується гіпотиріодтироніемією із вірогідним зниженням рівня вільного T<sub>3</sub> на 12,8% ( $p < 0,05$ ) порівняно із ПЗО.

Одночасно спостерігається зростання вільного T<sub>4</sub> на 23,1% порівняно із здоровими донорами ( $p < 0,01$ ), що, можливо, відображає зниження рівня активності дейодинази I-го типу і, як наслідок, гальмування перетворення T<sub>4</sub> на T<sub>3</sub>. Як підтвердження цього припущення відмічалось вірогідне ( $p < 0,01$ ) зменшення показника в T<sub>3</sub>/в T<sub>4</sub> на 27,0% із відповідним вірогідним зростанням показника в T<sub>4</sub>/в T<sub>3</sub> на 40,1% ( $p < 0,01$ ).

Основна ланка у механізмах регуляції тиреоїдного гомеостазу та впливу тиреоїдних гормонів на організм у цілому належить ТТГ. Саме тому визначення його рівня є скринінговим тестом в лабораторній діагностиці функціонального стану ЩЗ. За результатами нашого дослідження встано-

влено вірогідне зростання на 42,1% в сироватці крові хворих з гепатопатіями ( $p < 0,05$ ) рівня ТТГ та на 68,6% і 16,7% відповідно значень показників ТТГ/в T<sub>3</sub> та ТТГ/в T<sub>4</sub>. Отже, гіпофіз реагує на зниження рівня в T<sub>3</sub> зростанням синтезу ТТГ за принципом зворотного зв'язку.

Значення ТІ та СТІ не зазнавали вірогідних змін щодо групи ПЗО.

У цілому отримані результати у хворих на ХДЗП можна розцінювати як пригнічення тиреоїдної функції, що, на нашу думку, у першу чергу пов'язано з порушенням периферичного дейодування гормонів ЩЗ.

Для встановлення аутоімунної патології ЩЗ визначалася наявність позитивного титру АТ-ТГ та АТ-МФТ ЩЗ. Титри цих антитіл знаходилися у межах норми у 76 хворих (92,7%), вище норми – у 6 пацієнтів (7,3%) (табл. 2).

Узагальнення результатів дослідження маркерів тиреоїдного аутоімунітету показало, що середнє значення позитивного титру АТ-ТГ при ХДЗП було в 2,1 ( $p < 0,01$ ) раза вищим, ніж у практично здорових осіб. Позитивні АТ-МФТ зустрічалися у 4 пацієнтів із ХДЗП, що становило 4,9% від загальної кількості.

В окремих випадках відмічалися лабораторні ознаки гіпотиреозу: зниження концентрації вільних  $T_3$  (у 3,7% обстежених) та  $T_4$  (у 1,2% хворих) нижче норми та зростання ТТГ вище норми (у 3,7%).

Лабораторні ознаки тиреотоксикозу із зростанням вище норми вільного  $T_3$  визначалися у 2,4% обстежених,  $T_4$  у 7,3%, зниженням ТТГ - у 1,2% пацієнтів.

Проведений регресійний аналіз дозволив встановити існування кореляційних зв'язків між показниками функціонального стану ЩЗ та біохімічними показниками функціонального стану печінки встановив прямий кореляційний зв'язок між: вмістом вільного  $T_4$  та загальним білірубіном ( $r=0,429$ ,  $p<0,05$ ), АСТ ( $r=0,503$ ,  $p<0,05$ ), АЛТ ( $r=0,439$ ,  $p<0,05$ ), коефіцієнтом де Рітіса ( $r=0,415$ ,  $p<0,05$ ) та тимоловою пробою ( $r=0,557$ ,  $p<0,05$ ); активністю АЛТ ( $r=0,493$ ,  $p<0,05$ ), АСТ ( $r=0,437$ ,  $p<0,05$ ), коефіцієнтом де Рітіса ( $r=0,517$ ,  $p<0,05$ ) та значенням загального білірубіну ( $r=0,549$ ,  $p<0,05$ ) із показником вільний  $T_4$ /вільний  $T_3$ ; а також наявність прямого вірогідного кореляційного зв'язку між вмістом АТ-ТГ та біохімічними показниками функціонального стану печінки ( $p<0,05$ ).

Отримані дані вказують на наявність зворотного кореляційного зв'язку між вмістом в крові вільного  $T_3$  та загальним білірубіном ( $r=-0,486$ ,  $p<0,05$ ), АСТ ( $r=-0,519$ ,  $p<0,05$ ), АЛТ ( $r=-0,468$ ,  $p<0,05$ ); і тимоловою пробою ( $r=-0,546$ ,  $p<0,05$ ). Поряд із цим встановлено наявність зворотного кореляційного взаємозв'язку помірної та високої щільності між показником вільний  $T_3$ /вільний  $T_4$  та значенням загального білірубіну крові ( $r=-0,519$ ,  $p<0,05$ ), активністю АСТ; ( $r=-0,506$ ,  $p<0,05$ ) та АЛТ ( $r=-0,481$ ,  $p<0,05$ ), між значенням тимолової проби ( $r=-0,372$ ,  $p<0,05$ ) і коефіцієнтом де Рітіса ( $r=-0,496$ ,  $p<0,05$ ) та показником вільний  $T_3$ /вільний  $T_4$ .

Отже, результати проведеного кореляційного аналізу вказують на взаємозалежність біохімічних показників функціонального стану печінки та тиреоїдного статусу.

Аналіз результатів проведених досліджень дає можливість стверджувати, що в обстежуваних пацієнтів із ХДЗП зниження концентрації вільний  $T_3$  вочевидь є результатом зниження периферичної конверсії вільний  $T_4$  на вільний  $T_3$ , можливо за рахунок утворення менш активного «реверсивного»  $T_3$ , що підтверджується вірогідним зростанням рівня вільний  $T_4$  ( $p<0,01$ ) та ТТГ ( $p<0,01$ ), що може розцінюватися адаптивною реакцією організму за принципом зворотнього зв'язку.

Таким чином, у хворих на ХДЗП відбувається порушення тиреоїдного гомеостазу, що проявляється зниженням рівня  $T_3$  та зростанням конче-

нтрації  $T_4$  за рахунок порушення периферичного монодейодування на тлі підвищення тиреотропної функції гіпофіза та зростання органоспецифічної аутоімунізації тиреоїдними антигенами.

Посилення продукції ТТГ гіпофізом відбувається за принципом зворотнього зв'язку внаслідок пригнічення тиреоїдної функції. Водночас, зміни рівнів тиреоїдних гормонів в межах фізіологічної норми, зменшення співвідношення  $T_3$  до  $T_4$ , ТТ та СТІ, зростання рівня ТТГ та показників співвідношення ТТГ до вільних тиреоїдних гормонів вказує на наявність у досліджуваних пацієнтів «синдрому нетиреоїдної патології» (sick euthyroid syndrome).

## Висновки

1. Частота і ступінь збільшення щитоподібної залози у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки за даними пальпації та ультразвукового дослідження не відрізняється від практично здорових осіб, у той час як вузлуотворення зустрічається майже удвічі частіше.

2. У хворих на хронічні дифузні захворювання печінки відбувається порушення тиреоїдного гомеостазу із зниженням концентрації в сироватці крові вільного  $T_3$  і підвищенням вмісту ТТГ та вільного  $T_4$ .

3. Встановлені зміни тиреоїдного гомеостазу при хронічних дифузних захворюваннях печінки можна розглядати як синдром нетиреоїдної патології, що зумовлений порушенням конверсії вільного  $T_4$  в вільний  $T_3$  внаслідок порушення дейодиназної активності в печінці та інших органах, уражених внаслідок основного захворювання.

## Перспективи подальших досліджень

Буде продовжено вивчення особливостей морфофункціональних змін щитоподібної залози у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки.

**Література.** 1. *Ивашкин В.Т.* Клиническая гепатология сегодня и завтра / В.Т.Ивашкин, А.О. Буеверов // Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. - 2005. - Т.12., № 1 - С. 4-9. 2. *Макар Р.Д.* Нестача йоду та субклінічна тиреоїдна дисфункція / Р.Д. Макар, О.Р. Макар // Клін. ендокринолог. та ендокринна хірургія — 2004. — №2 (7). — С. 18-21. 3. *Новые рекомендации Американской ассоциации клинических эндокринологов по диагностике и лечению узлового зоба* // Міжнар. ендокринолог. ж. — 2007. — № 3. — С. 39-44. 4. *Павлов Ч.С.* Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении фиброза печени / Ч.С. Павлов, Ю.О. Шульпекова, В.Б. Золотаревский, В.Т. Ивашкин // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. - 2005. - Т. 15, № 2. - С.13-20. 5. *Скрипник І.М.* Клінічна гепатологія / І.М. Скрипник, Т.В. Мельник, М.М. Потяженко — Полтава: Дивосвіт, 2007. — С. 424. 6. *Bates J.M.* Expression profiles of the three iodothyronine deiodinases, D1, D2, and D3, in the developing rat / J.M. Bates, D.L. Germain, V.A. Galton // Endocrinology. — 2007. — V.140, - №2. — P. 844-851. 7. *Beckett G.J.* Hormone-nuclear receptor in health and disease. The iodothyronine deiodinases and 5-deiodination / G.J. Beckett // Baillieres Clin. Endocrinol. Metab. - 2007. -



V.8, - №2. - P. 185-304. 8. *Burman K.D., Wartotsky I.W.* Endocrine and metabolic dysfunction syndromes in the critically ill / K.D. Burman, I.W. Wartotsky // *Critical Care Clinics.* - 2007. - V. 17, №1. - P. 43-57. 9. *Silva E.* Thermogenic Mechanisms and Their Hormonal Regulation / E. Silva // *Physiol Rev.* - 2006. - №86. - P. 435 - 464.

#### ОСОБЕННОСТИ ТИРЕОИДНОГО ГОМЕОСТАЗА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ ДИФУЗНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ

*К. А. Чимпой*

**Резюме.** Изучены особенности тиреоидного обеспечения организма больных на хронические диффузные заболевания печени. Установлено, что при хронических диффузных заболеваниях печени нарушается тиреоидный гомеостаз. Выявлено увеличение уровня тиреотропного гормона и снижение показателей свободных трийодтиронина и тироксина. Данные изменения тиреоидного гомеостаза можно рассматривать как «синдром эутиреоидной патологии».

**Ключевые слова:** хронические диффузные заболевания печени, тиреоидный гомеостаз, тиреоидные гормоны.

#### THE PECULIARITIES OF THE THYROID HOMEOSTASIS IN THE PATIENTS WITH DIFFUSE LIVER DISEASES

*K. A. Chympoi*

**Abstract.** The peculiarities of the thyroid providence of the organism in patients with chronic diffuse liver disease have been investigated. It was established that in patients with chronic diffuse liver disease thyroid homeostasis was disbalanced. It was discovered the increased level of the hormone and the decrease level of free triiodothyronin and the free thyroxine was revealed. The discovered changes can be summarized as the «euthyroid pathology syndrom».

**Key words:** chronic diffuse liver diseases, thyroid homeostasis, thyroid hormones.

**Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)**

*Clin. and experim. pathol.* - 2009. - Vol.8, №3. - P.117-120.

*Надійшла до редакції 20.09.2009*

*Рецензент – доц. В. В. Білокий*

© К. А. Чимпой, 2009

УДК 618.15–002:616.992.282+576.8]:616.345-008.87

**Н. Д. Яковичук**Буковинський державний медичний  
університет, м. Чернівці

## ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНИХ ПОКАЗНИКІВ СТАНУ МІКРОФЛОРИ ПОРОЖНИНИ ТОВСТОЇ КИШКИ В ЖІНОК, ХВОРИХ НА БАКТЕРІАЛЬНИЙ ТА КАНДИДОЗНИЙ ВАГІНІТИ

**Ключові слова:** кандидозний вагініт, бактеріальний вагініт, порожнина товстої кишки, мікроорганізми.

**Резюме.** Проведено порівняльну характеристику основних показників мікроорганізмів, що персистують у вмісті порожнини товстої кишки в жінок, хворих на кандидозний та бактеріальний вагініти. Показано, що зміни видового складу та популяційного рівня мікрофлори вмісту порожнини товстої кишки при бактеріальному вагініті залежать від провідного збудника вагініту, видовий склад бактерій при цьому більш різноманітний, а при кандидозному вагініті формуються більш глибокі зміни - значно знижується роль у мікробіоценозі фізіологічно корисних анаеробних біфідобактерій та умовно патогенних ентеробактерій та зростає колонізація дріжджоподібних грибів роду *Candida*.

### Вступ

У гінекологічній практиці інфекційно–запальні захворювання посідають одне із провідних місць [2,8,9,10]. При цьому головною складовою лікування є етіотропна терапія переважно антибіотиками широкого спектру дії. А при широко розповсюдженій резистентності мікроорганізмів потрібно використовувати комбінацію антибіотиків, проводити емпіричну терапію із зміною препаратів [5,6,7]. Системне використання будь-якого препарату з антибактеріальною активністю впливає на склад нормальної мікрофлори вагіни і кишечника: виникають нові взаємовідносини між мікроорганізмами, змінюється їх патогенність і активність, порушується баланс між представниками нормофлори, різко знижується колонізаційна резистентність мікроекологічних ніш, що робить ці ділянки практично беззахистними перед будь-якими мікроорганізмами - це призводить до виникнення джерела інфекції в самому організмі людини, розвитку дисбактеріозу та з одночасним порушенням мікробіоценозу спостерігається різке зниження місцевих і загальних показників імунітету.

Проаналізувавши доступні джерела літератури, можна зробити висновок, що питання порушення мікробіоценозу порожнини товстої кишки у хворих на кандидозний та бактеріальний вагініт майже не вивчено [1,2,4,5].

На основі комплексного вивчення нами видового складу і популяційного рівня мікрофлори

порожнини товстої кишки у хворих на кандидозний та бактеріальний вагініт доцільно провести порівняльний аналіз основних показників мікроорганізмів [9,10].

### Мета дослідження

Провести порівняльний аналіз основних показників мікрофлори, що персистує у вмісті порожнини товстої кишки жінок, хворих на кандидозний і бактеріальний вагініти.

### Матеріал і методи

Об'єктами досліджень були 43 жінки, які хворі на кандидозний та бактеріальний вагініти дітородного віку.

Для аналізу результатів мікробіологічних досліджень згідно рекомендацій [3] використовували показники індексу постійності (С), частоти зустрічання ( $P_i$ ) та індексу значущості певних груп і видів мікроорганізмів при вагінітах.

За індексом постійності (С), який характеризує ступінь домінування того чи іншого збудника гнійно-запального процесу, судили про частоту виділення виду мікроорганізму в патологічному матеріалі, взятому від хворих на вагініт, також визначали коефіцієнт кількісного домінування певного виду мікроорганізму [3].

Для оцінки частоти виявлення популяцій різних мікроорганізмів у патологічному матеріалі використовували показник зустрічання ( $P_i$ ), який визначається числом штамів даного виду стосо-

вно загальної кількості штамів, виділених у всіх обстежених хворих.

Статистичний аналіз одержаних результатів проводили за методом варіаційної статистики з визначенням середньої величини (M), середньої похибки ( $\pm m$ ) та середньоквадратичного відхилення. Імовірність визначали за статистичними критеріями Ст'юдента.

### Обговорення результатів дослідження

Підсумовуючи одержані результати вивчення видового складу та популяційного рівня мікрофлори вмісту порожнини товстої кишки в жінок, хворих на кандидозний та бактеріальний вагініти, слід зауважити, що захворювання супроводжується значними порушеннями видового складу та популяційного рівня мікрофлори цього біотопу. Ці порушення характеризуються елімінацією або вираженим дефіцитом автохтонних облигатних фізіологічно корисних анаеробних біфідобактерій та лактобактерій, зростанням популяційного рівня умовно патогенних факультативних бактерій та дріжджоподібних грибів роду *Candida* (у випадку кандидозного вагініту), а також контамінацією патогенними (у випадку бактерійного вагініту) та умовно патогенними аеробними та анаеробними бактеріями.

Вивчення видового складу та популяційного рівня мікрофлори вмісту порожнини товстої кишки в жінок, хворих на кандидозний та бактеріальний вагініт, показало, що провідним і найбільш інформативним показником, що віддзерка-

лює стан та зміни видового складу мікрофлори вмісту порожнини товстої кишки, є індекс постійності, а стан та зміни популяційного рівня мікрофлори ілюструє коефіцієнт кількісного домінування в мікробіоценозі кишечника. У зв'язку з необхідністю визначення впливу природи збудника вагініту на видовий склад та популяційний рівень мікрофлори товстої кишки нами проведено порівняння основних показників мікробіоценозу порожнини товстої кишки в жінок, хворих на кандидозний та бактеріальний вагініт. Результати вивчення впливу провідного збудника вагініту на видовий склад мікрофлори вмісту порожнини товстої кишки в жінок, хворих на кандидозний та бактеріальний вагініт, наведені в табл. 1.

Як видно із наведених у табл. 1 результатів досліджень, у жінок, хворих на кандидозний вагініт, у вмісті порожнини товстої кишки переважно персистують дріжджоподібні гриби роду *Candida* та меншою мірою пептокок (у порівнянні з показниками в жінок, хворих на бактеріальний вагініт). При цьому менше виявляються лактобактерії (у частини пацієток вони елімують із кишечника), рідше виявляються пептострептококи, клостридії, цитробактер, ентеробактер, протеї та стафілококи, а також ентеропатогенні ешерихії.

Разом з тим, у жінок, хворих на бактеріальний вагініт, дріжджоподібні гриби роду *Candida* виявляються дуже рідко (у  $4,55 \pm 0,03$  %) і в незначному популяційному рівні. Але в цієї категорії пацієток у всіх виявляють лактобактерії та в переважній більшості хворих – біфідобактерії, пептокок

Таблиця 1

Індекси постійності мікроорганізмів, що персистують у вмісті порожнини товстої кишки жінок, хворих на кандидозний та бактеріальний вагініти

Мікроорганізми	Індекс постійності мікроорганізмів у вмісті порожнини товстої кишки жінок, хворих на :		P
	Кандидозний вагініт (n=21)	Бактеріальний вагініт (n=22)	
I. Анаеробні бактерії			
Біфідобактерії	66,67 $\pm$ 0,13	72,73 $\pm$ 0,11	< 0,001
Лактобактерії	95,24 $\pm$ 0,08	100,0 $\pm$ 0,16	< 0,001
Бактероїди	100,0 $\pm$ 0,07	100,0 $\pm$ 0,16	> 0,05
Превотели	-	4,55 $\pm$ 0,01	-
Пептокок	80,95 $\pm$ 0,10	77,27 $\pm$ 0,12	< 0,001
Пептострептококи	9,52 $\pm$ 1,02	13,64 $\pm$ 0,02	< 0,05
Бактерії роду <i>Clostridium</i>	33,33 $\pm$ 0,28	36,36 $\pm$ 0,06	< 0,05
II. Аеробні мікроорганізми			
Кишкова паличка	100,0 $\pm$ 0,07	100,0 $\pm$ 0,16	> 0,05
<i>E. coli</i> Hly <sup>+</sup>	4,76 $\pm$ 2,08	36,36 $\pm$ 0,06	< 0,001
Цитробактер	4,76 $\pm$ 2,08	9,09 $\pm$ 0,01	< 0,05
Ентеробактер	-	9,09 $\pm$ 0,01	-
Протеї	42,86 $\pm$ 0,21	63,64 $\pm$ 0,10	< 0,001
Стафілококи	4,76 $\pm$ 2,08	18,18 $\pm$ 0,03	< 0,001
Дріжджоподібні гриби роду <i>Candida</i>	90,47 $\pm$ 0,08	4,55 $\pm$ 0,03	< 0,001

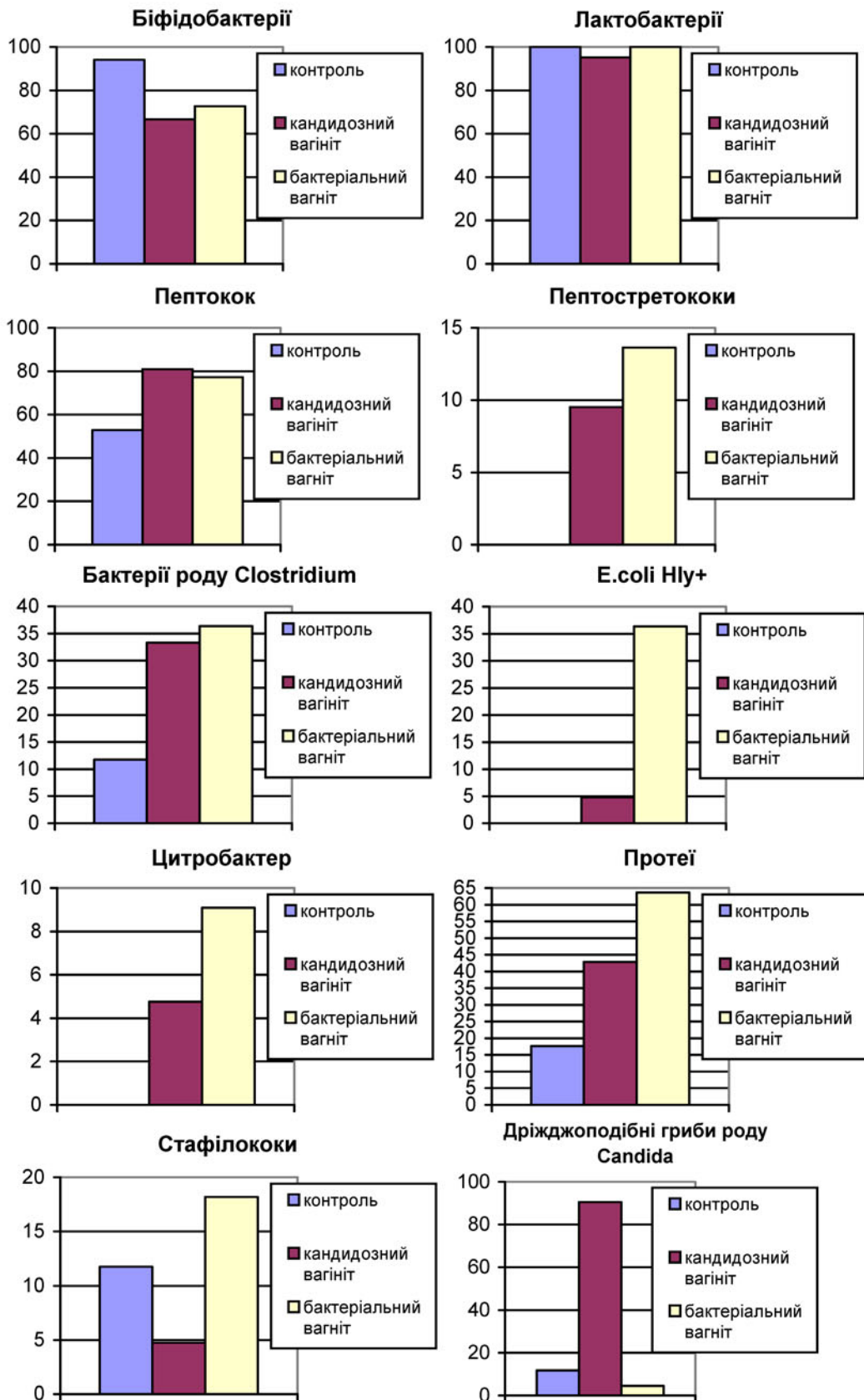


Рис. 1. Зміни індексу постійності груп та окремих видів мікроорганізмів, що персистують у вмісті порожнини товстої кишки жінок, хворих на кандидозний та бактеріальний вагініт, у порівнянні з такими показниками (індексом постійності) у практично здорових жінок аналогічного віку.

Таблиця 2

Коефіцієнт кількісного домінування мікроорганізмів, що персистують у вмісті порожнини товстої кишки жінок, хворих на кандидозний та бактеріальний вагініти

Мікроорганізми	Коефіцієнт кількісного домінування мікроорганізмів у вмісті порожнини товстої кишки жінок, хворих на :		P
	Кандидозний вагініт (n=21)	Бактеріальний вагініт (n=22)	
I. Анаеробні бактерії			
Біфідобактерії	40,92±1,07	44,18±1,17	< 0,05
Лактобактерії	81,52±2,81	74,04±2,47	< 0,05
Бактероїди	128,80±3,17	122,12±3,07	> 0,05
Превотели	-	5,11±0,19	-
Пептокок	97,84±2,58	88,83±2,69	< 0,05
Пептострептококи	11,43±0,58	15,77±0,69	< 0,001
Бактерії роду Clostridium	39,66 ±0,58	41,15±0,69	> 0,05
II. Аеробні мікроорганізми			
Кишкова паличка	128,53±3,09	121,87±3,27	> 0,05
E. coli Hly <sup>+</sup>	5,62±0,09	40,23±1,07	< 0,001
Цитробактер	5,77±0,14	10,33±0,17	< 0,001
Ентеробактер	-	10,40±0,19	-
Протеї	19,38±0,57	31,74±0,67	< 0,001
Стафілококи	3,78±0,07	13,69±0,31	< 0,001
Дріжджоподібні гриби роду Candida	71,47±1,97	2,15±0,03	< 0,001

та умовно патогенні протеї. Крім того, у жінок, хворих на бактеріальний вагініт, частіше виявляють пептострептококи, бактерії роду Clostridium, Enterobacter та Proteus, стафілококи. З нашої точки зору, можливо саме ці бактерії, являючись антагоністами дріжджоподібних грибів роду Candida, гальмують ріст та розмноження в кишечнику останніх, і вони не досягають високого популяційного рівня, що неумовно їх виявлення за сучасних методик мікологічного виділення.

Для більш яскравої ілюстрації та диференціації змін кожної групи мікроорганізмів у вмісті порожнини товстої кишки жінок, хворих на кандидозний та бактеріальний вагініт, нами наведені провідні показники видового складу мікрофлори порожнини товстої кишки, які винесені на рис. 1.

Чітко видно, що в жінок, хворих як на кандидозний, так і на бактеріальний вагініт, зменшується індекс постійності біфідобактерії, а при кандидозному вагініті також дещо зменшується індекс постійності в лактобактерії. Як у жінок, хворих на кандидозний вагініт, так і в жінок, хворих на бактеріальний вагініт, зростає індекс постійності пептококу, пептострептококів, кластридій, протеїв, бактерій роду Citrobacter та патогенних (гемолітичних) ешерихій. Ступінь цього зростання залежить від провідного збудника вагініту. Так у жінок, хворих на кандидозний вагініт, дещо більше зростає індекс постійності, тільки пептококу (незначно). Разом з тим, у жінок, хворих на бактеріальний вагініт, має місце значне переважання індексу постійності в патогенних

(гемолітичних) ешерихій, інших ентеробактерій (цитробактер, протеїв, ентеробактер), стафілококів, а також, меншою мірою, індекс постійності зростає в пептострептококів та бактерій роду Clostridium. Але незрівнянно високим у жінок, хворих на кандидозний вагініт, є індекс постійності у дріжджоподібних грибів роду Candida.

Таким чином, у жінок, хворих на вагініти, має місце залежність видового складу мікрофлори порожнини товстої кишки від провідного збудника запалення слизової оболонки вагініти. При бактеріальному вагініті видовий склад бактерій у вмісті порожнини товстої кишки більш різноманітний, ніж видовий склад бактерій у порожнині товстої кишки жінок, хворих на кандидозний вагініт. Ця інформація є корисною при виборі засобів та заходів диференційованої етіотропної антибіотикотерапії.

Більш детальну інформацію про стан мікробіоценозу вмісту порожнини товстої кишки в жінок, хворих на кандидозний та бактеріальний вагініт, можливо одержати при аналізі популяційного рівня мікрофлори порожнини товстої кишки, провідним показником при цьому є коефіцієнт кількісного домінування. Результати визначення коефіцієнту кількісного домінування мікроорганізмів, що персистують у вмісті порожнини товстої кишки в жінок, хворих на кандидозний та бактеріальний вагініт, наведено в табл. 2.

Одержані та наведені в табл. 2 результати засвідчують, що в жінок, хворих на кандидозний та бактеріальний вагініт, не змінюється роль у мік-

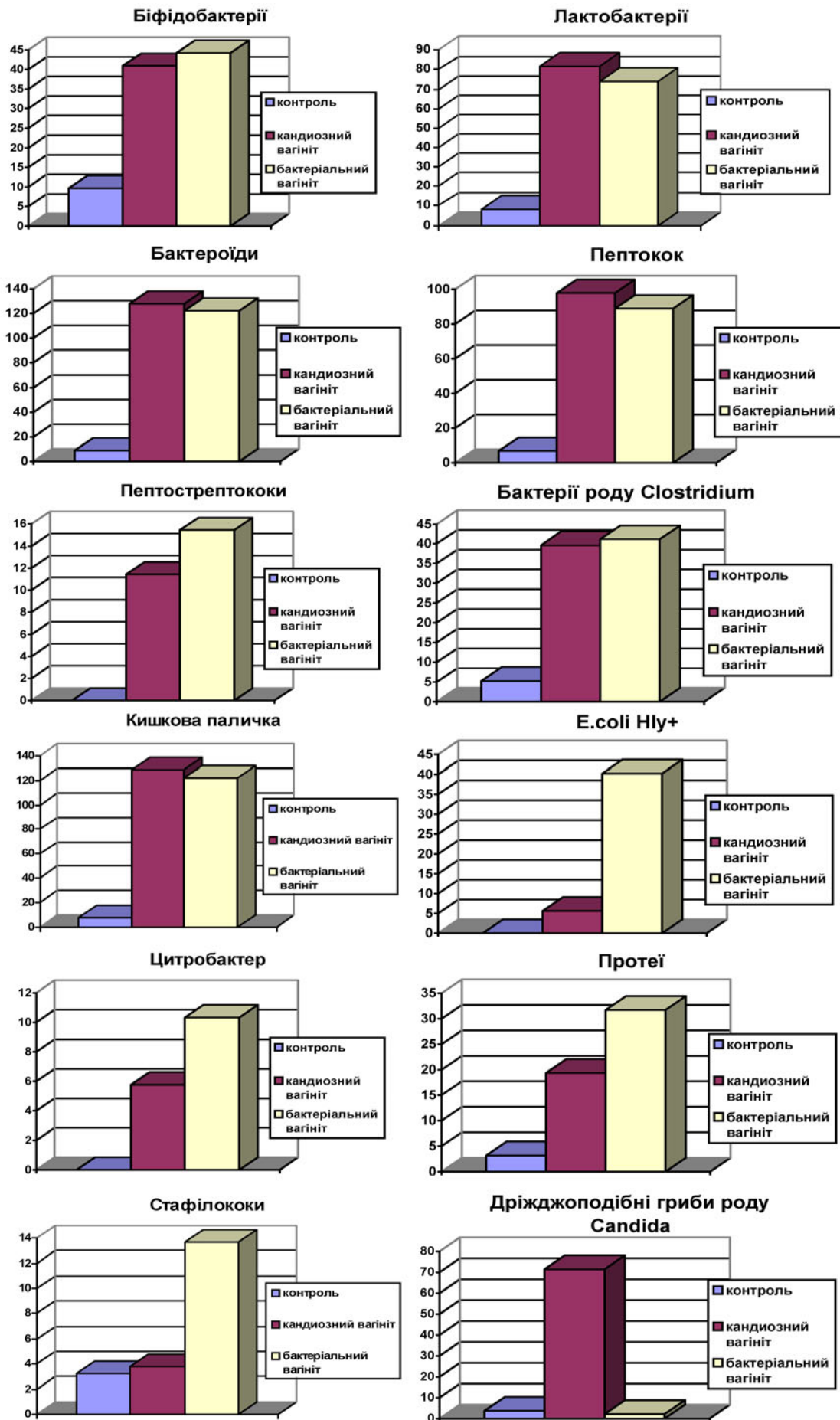


Рис. 2. Коефіцієнт кількісного домінування у вмісті порожнини товстої кишки жінок, хворих на кандидозний та бактеріальний вагініти.

робіоценозі порожнини товстої кишки бактероїдів, клостридій та кишкових паличок. Їх коефіцієнти кількісного домінування практично не відрізняються в пацієнок обох груп.

Разом з тим, у жінок, хворих на кандидозний вагініт, знижується роль у мікробіоценозі фізіологічно корисних анаеробних аспорогенних біфідобактерій, умовно патогенних пептострептококів, ентеробактерій родів Цитробактер, Ентеробактер та протеїв, а також стафілококів, і значно зростає роль дріжджоподібних грибів роду *Candida* та дещо підвищується роль лактобактерій, пептококу.

У жінок, хворих на бактеріальний вагініт, зростає роль у мікробіоценозі порожнини товстої кишки біфідобактерій, пептострептококів, умовно патогенних ентеробактерій (цитробактера, ентеробактера та протеїв), а також ентерококів.

Для зручності порівняння коефіцієнту кількісного домінування мікроорганізмів, що належать до 14 різних таксономічних груп і виявляються у вмісті порожнини товстої кишки жінок, хворих на кандидозний та бактеріальний вагініт, показник коефіцієнту кількісного домінування кожного виду або ряду мікроорганізмів винесений на рис. 2.

Коефіцієнт кількісного домінування, який відображає певну роль мікроорганізмів у мікробіоценозі порожнини товстої кишки, має різне значення залежно від провідного збудника вагініту. Так, у жінок, хворих на кандидозний вагініт, значно зростає, у порівнянні з жінками, хворими на бактеріальний вагініт, роль дріжджоподібних грибів роду *Candida*, а також лактобактерій, бактероїдів, пептококу та звичайних кишкових паличок. На цьому фоні зменшується роль біфідобактерій, пептострептококів, клостридій, ентеробактерій (патогенних ешерихій, цитробактера, протеїв) та стафілококів. А превотели й ентеробактер у жінок, хворих на кандидозний вагініт, не виявлені у вмісті порожнини товстої кишки.

Разом з тим, у жінок, хворих на бактеріальний вагініт, порівняно з жінками, хворими та кандидозний вагініт, більшу роль у мікробіоценозі відіграють біфідобактерії, пептострептококи, патогенні (гемолітичні) ешерихії, цитробактер, ентеробактер, протеї, стафілококи та превотели. Зменшена роль у мікробіоценозі порожнини товстої кишки жінок, хворих на бактеріальний вагініт, лактобактерій, пептострептококів та дріжджоподібних грибів роду *Candida*. Їх значення в мікробіоценозі порожнини товстої кишки жінок, хворих на бактеріальний вагініт, практично відсутнє.

## Висновки

1. Розвиток та перебіг кандидозного і бактеріального вагініту супроводжується глибокими змі-

нами видового складу та популяційного рівня мікрофлори вмісту порожнини товстої кишки, які характеризуються елімінацією або вираженим дефіцитом облігатних анаеробних аспорогенних біфідобактерій та лактобактерій, зростанням ролі умовно патогенних ентеробактерій, дріжджоподібних грибів роду *Candida*, пептококу, пептострептококів та клостридій, а також контамінацією порожнини товстої кишки патогенними (гемолітичними) ешерихіями та іншими умовно патогенними ентеробактеріями.

2. Зміни при бактеріальному вагініті залежать від провідного збудника вагініту, видовий склад бактерій у вмісті порожнини товстої кишки більш різноманітний, а при кандидозному вагініті формуються більш глибокі зміни - значно знижується роль у мікробіоценозі фізіологічно корисних анаеробних біфідобактерій та умовно патогенних ентеробактерій.

3. Характерним при кандидозному вагініті є значне зростання ролі у мікробіоценозі порожнини товстої кишки дріжджоподібних грибів роду *Candida*.

## Перспективи подальших досліджень

Перераховане вище вказує на те, що при лікуванні жінок, хворих на кандидозний та бактеріальний вагініт, необхідно паралельно проводити заходи з використанням засобів (пробіотиків) для корекції видового складу та популяційного рівня мікрофлори вмісту порожнини товстої кишки, а також засоби, що призводять до деконтамінації патогенних та умовно патогенних для даного біотопу ешерихій, цитробактера, ентеробактера, дріжджоподібних грибів роду *Candida* та інших мікроорганізмів.

**Література.** 1. Белоцерковцева Л.Д. Коррекция микробиоценоза влагалища и кишечника на фоне антибиотикотерапии / Л.Д. Белоцерковцева // Здоровье женщины – 2009. - № 3 (39). – С. 110 – 111. 2. Білько І.І. Характеристика препаратів-пробіотиків, які використовуються для профілактики та терапії порушень кишкового мікробіоценозу і мікроекології жіночих статевих органів / І.І. Білько // Ліки України. – 2002. - № 4. – С. 8 – 11. 3. Иванов Ю.И. Статистическая обработка результатов медико-биологических исследований на микрокалькуляторах по программам. / Ю.И. Иванов, О.Н. Погорелюк. – М.: Медицина, 1990. – 220 с. 4. Коршунов В.М., Коррекция микрофлоры при вагинальных дисбиозах. / В.М. Коршунов, Н.Н. Володин. – М.: Медицина, 2007. – 150 с. 5. Лебедев В.А. Принципы терапии функциональных расстройств кишечника у гинекологических больных. / В.А. Лебедев, М.В. Паишков. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 109 - 114. 6. Пестрикова Т.Ю. Эффективность поэтапной терапии при рецидивирующем вагинальном кандидозе и сочетанной форме вагинального кандидоза и бактериального вагиноза. / Т.Ю. Пестрикова, Е.А. Юрасова, Т.Д. Ковалева и др. // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2006. - № 4. – С. 62 – 65. 7. Рахматуллина М.Р. Современные представления о микробиоценозе вагинального биотопа и его нарушениях у женщин репродуктивного возраста / М.Р. Рахматуллина, А.Ю. Шаталова // Вестн. дерматол. и венерол. – 2009. - № 3. – С. 38 – 42. 8. Рюмин

Д.В. Проблемы этиологии и патогенеза смешанной (сочетанной) урогенитальной инфекции / Д.В. Рюмин // Рос. ж. кож. и венер. болезней. – 2009. – № 2. – С. 63 – 70. 9. Сидорчук І.І. Стан мікробіоценозу вмісту порожнини товстої кишки в жінок, хворих на бактеріальний вагініт / І.І. Сидорчук, Н.Д. Боднарюк, С.Є. Дейнека // Клінічна та експериментальна патологія. – 2007. – Т. 6. – № 3. – С. 94 – 97. 10. Сидорчук І.І. Видовий склад та популяційний рівень мікрофлори вмісту порожнини товстої кишки в жінок, хворих на кандидозний вагініт / І.І. Сидорчук., С.Є. Дейнека, Н.Д. Боднарюк // Бук. мед. вісник. – 2007. – Т. 11 - № 4. – С. 75 – 79.

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА  
ОСНОВНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ  
МИКРООРГАНИЗМОВ, КОТОРЫЕ  
ПЕРСИСТИРУЮТ В СОДЕРЖИМОМ ПОЛОСТИ  
ТОЛСТОЙ КИШКИ В ЖЕНЩИН, БОЛЬНЫХ  
БАКТЕРИАЛЬНЫМ И КАНДИДОЗНЫМ  
ВАГИНИТОМ**

*Н. Д. Яковичук*

**Резюме.** Проведенно сравнительную характеристику основных показателей состояния микрофлоры полости толстой кишки в женщин, больных кандидозным и бактериальным вагинитом. Установлено, что изменения видового состава и популяционного уровня микрофлоры содержимого полости толстой кишки при бактериальном вагините зависят от ведущего возбудителя вагинита, видовой состав бактерий более разнообразный, а при кандидозном вагините формируются более глубокие изменения - значительно снижается роль в микробиоценозе физиологически полезных анаэробных бифидобактерий и условно-патогенных энтеро-

бактерий, а также увеличивается колонизация дрожжеподобными грибами рода *Candida*.

**Ключевые слова:** кандидозный вагинит, бактериальный вагинит, полость толстой кишки, микроорганизмы.

**A COMPARATIVE CHARACTERISTIC OF THE  
BASIC INDICES OF THE STATE OF THE  
MICROFLORA IN THE CAVITY OF THE LARGE  
INTESTINE IN WOMEN AFFLICTED WITH  
BACTERIAL AND CANDIDA VAGINITES**

*N. D. Yakovychuk*

**Abstract.** A comparative characteristic of the basic indices of the state of microorganisms that persist in the content of the large intestinal cavity of the women afflicted with candidal and bacterial vaginites has been carried out. It has been demonstrated that changes of the species composition and the population level of the microflora of the content in the large intestinal cavity in case of bacterial vaginitis depends on the leading causative agent of vaginitis the species composition of bacteria being more diverse, whereas with candidal vaginitis more profound changes are formed the role of physiologically useful anaerobic bifidobacteria and opportunistic enterobacteria in the makrobiocenosis considerably decreases and a colonization of the yeast-like fungi of the candida genus elevates.

**Key words:** Candidal vaginitis, bacterial vaginitis, large intestinal cavity, microorganisms.

**Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)**

*Clin. and experim. pathol. - 2009. - Vol.8, №3. - P.121-127.*

*Надійшла до редакції 20.09.2009*

*Рецензент – проф. С. Є. Дейнека*

*© Н. Д. Яковичук, 2009*



УДК 615.015.4:615.273

Г. Н. Урсол  
Н. Н. Велигоцкий  
А. В. Горбулич

Харьковская медицинская академия  
последипломного образования, г. Харьков

## ВЫБОР МАЛОИНВАЗИВНЫХ МЕТОДОВ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ АХАЛАЗИИ КАРДИИ

**Ключевые слова:** ахалазия кардии, ботулотоксин, рефлюкс, дисфагия, дилатация.

**Резюме.** Предложена разработка функционально активных и, в то же время, состоятельных в предупреждении рефлюкса вмешательств для коррекции замыкательной функции кардии после кардиомиотомии. Так же предложен выбор оптимальной тактики лечения больных на разных стадиях развития заболевания

### Введение

Ахалазия кардии (АК) – идиопатическое заболевание, которое характеризуется нарушением релаксации гладкомышечной части нижнего пищеводного сфинктера (НПС) в момент глотания. Клинически АК проявляется дисфагией, задержкой пищи в пищеводе, пищеводными рвотами, вторичным нарушением перистальтики пищевода. На ранних функциональных стадиях заболевания морфологические изменения в зоне НПС не выявляются. Спазм обычно снимается приемом нитропрепаратов, которые снижают миогенный тонус НПС, однако по мере прогрессирования заболевания развиваются необратимые морфологические изменения: гладкомышечные волокна поддаются дистрофии и замещаются фиброзной тканью, зона НПС перестает реагировать на прием спазмолитиков. По современным представлениям, нарушение тонуса и функционирование НПС происходит в результате генетически детерминированной необратимой дистрофии нервных клеток, которые располагаются в межмышечном нервном сплетении, они отвечают за релаксацию НПС в момент акта глотания [1]. Хирургическое лечение АК до недавнего времени выполнялось преимущественно в тех стадиях, когда развивались необратимые морфологические изменения (рубцовые изменения в зоне стеноза, растяжение пищевода с его S-образной деформацией и нарушением перистальтики пищевода). Альтернативой оперативному лечению являются процедуры баллонной дилатации или введения ботулотоксина в зону НПС [2].

Появление малоинвазивных методов хирургической коррекции АК позволило выполнять хирургическое вмешательство на ранних стадиях развития заболевания [2, 3]. При кардиомиотомии, однако, нарушаются замыкательные свойства кардии в результате разрушения кардиомиотомией гладкомышечной части НПС, что обуславлива-

ет высокую вероятность развития гастроэзофагального рефлюкса (ГЭР) после антирефлюксной операции [1, 2, 3]. С целью коррекции замыкательной функции кардии выполняется кардиомиопластика, которая была впервые предложена Dog [4], и ее модификации – методика Суворовой. Недостатком этой процедуры (передней фундопликация на 90-180°) является недостаточная коррекция замыкательного аппарата кардии (высокая вероятность развития ГЭР). Предложены варианты использования более состоятельных фундопликационных манжет (на 360°) [5]. Но такой подход несет в себе риск возникновения дисфагии, благодаря низкой эластичности пищеводножелудочного промежутка (ПЖП) после наложения манжеты, что снижает, или делает невозможным проявление физиологических реакций релаксации кардии.

Поэтому актуальным является выбор оптимальной тактики лечения больных на разных стадиях развития заболевания.

### Цель исследования

Разработать функционально активные, и в то же время состоятельные в предупреждении рефлюкса вмешательства, для коррекции замыкательной функции кардии после кардиомиотомии.

### Материал и методы

Нами прослежены результаты лечения 109 больных с АК проходивших лечение в клинике кафедры торакоабдоминальной хирургии с 2000 по 2009 г. 22 пациентам выполнялась эзофагокардиомиотомия с использованием модифицированных методов эзофагокардиоластики: 8 пациентов с АК, преимущественно II-III стадии, которым выполнялась лапароскопическая коррекция недостаточности кардии и 14 пациентов, которым операция была выполнена открытым способом. 41 пациенту с 1-2 степенью ахалазии кардии и

незначительной длительностью развития заболевания выполняли баллонные НПС с помощью низкокомплаентных баллонов и специально разработанных оливообразных бужей для дилатации. 32 пациентам (22 мужчинам и 10 женщинам) с 1 и начальной 2 стадиями ахалазии, которым проводилось лечение путем эндоскопического введения ботулинического токсина типа А в зону нижнего пищеводного сфинктера (препарат Диспорт, Ipsen, 500 МО/3 mL). Возраст больных составил: мужчин от 24 до 69 лет, женщин от 20 до 68 лет.

В группу сравнения включено 12 пациентов, которыми выполнялась операция Готтштейна-Шалимова лапаротомным доступом и 17 пациентов, которым проводилась баллонная дилатация под рентгеновидеоконтролем с использованием высококомплаентных баллонов бужей и проводников. Отличительной особенностью баллонных дилатаций было использование оливообразных бужей на проводниках, что позволяло проводить дилатацию НПС до нужного размера даже при наличии баллонов незначительного диаметра. В качестве низкокомплаентных баллонов использовали баллоны фирмы Meditech для эндоваскулярной дилатации (диаметр 1 см.) или для дилатации аортального клапана (диаметр 1.5 см.). Для рентгенологического исследования использовались стандартные установки и методики. Манометрия пищевода и НПС проводилась с помощью разработанного нами прибора для мониторинга давления.

### Обсуждение результатов исследования

При лапароскопической коррекции АК мы выполняем продольную кардиомиотомию на всю зону спастического сокращения НПС с выделением слизистой на 1/2-2/3 вокруг пищевода, так же

как и при операции Готтштейна-Шалимова. Замыкание дефекта мышечных слоев стенки пищевода и восстановление замыкательного механизма кардии с целью профилактики желудочно-пищеводного рефлюкса осуществлялась нами с помощью модифицированной методики - передней фундокрурофренопексии (ФКФП) на 180°, или комбинированной ФКФП на 270/180° (рис.1). В группе сравнения восстановление замыкательной функции кардии осуществляли кардиомиопластикой по Дор. Выбор гемифундопликации в качестве базовой процедуры коррекции обусловлен наличием у больных с АК нарушений перистальтики пищевода, которые не восстанавливаются после оперативного лечения в 50% случаев [2].

Обязательным элементом восстановления функционально активной замыкательной функции кардии мы считаем выполнение крурорафии, что позволяет за счет усиления дистальной части НПС протезировать недостаточность нарушенной гладкомышечной части НПС. При возобновлении замыкательной функции кардии после кардиомиотомии по поводу ахалазии кардии использования модифицированных методик позволяет за счет функциональной активности ножек диафрагмы создавать манжету, обеспечивающую достаточный замыкательный потенциал кардии и в то же время сохраняющую способность к релаксации при глотании.

Создание комбинированной манжеты с большим охватом в нижней части (270°) и меньшим в верхней (180°) позволяет создать анизотропный градиент давления в зоне ремодулируемого ПЖП уменьшая, таким образом, вероятность ГЭР и дисфагии. Фиксация манжеты к верхнему краю пищеводного отверстия диафрагмы (ПОД) позволяет с одной стороны дополнительно герметизи-

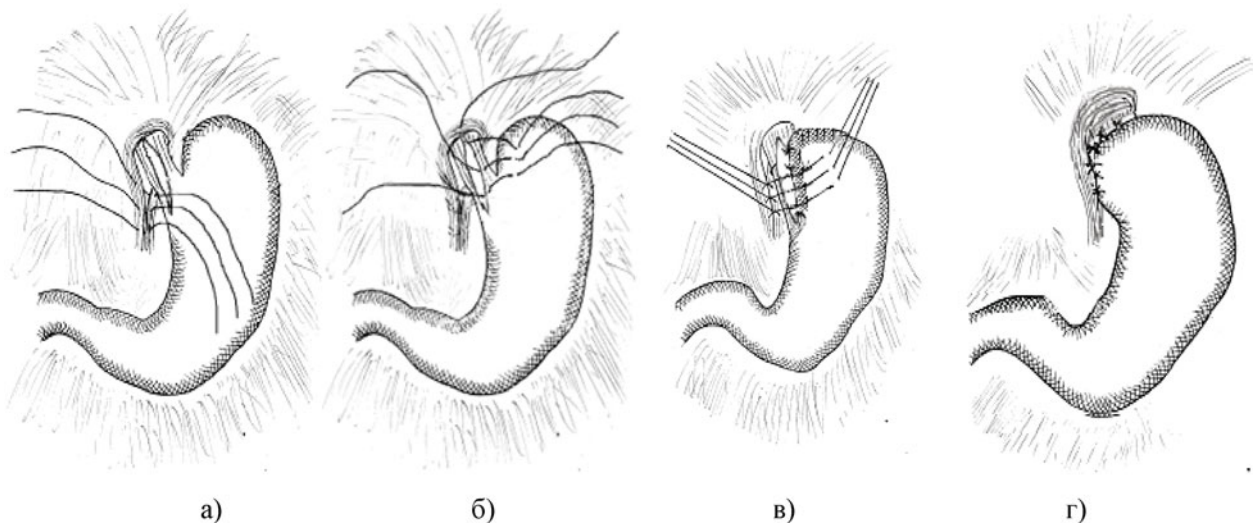


Рис. 1. Передняя крурозофагофундопексия: а) диафрагмокрурорафия; б) передняя крурофундозофагорафия первый ряд швов; в) передняя крурофундозофагорафия второй ряд швов; г) заключительный вид операции.

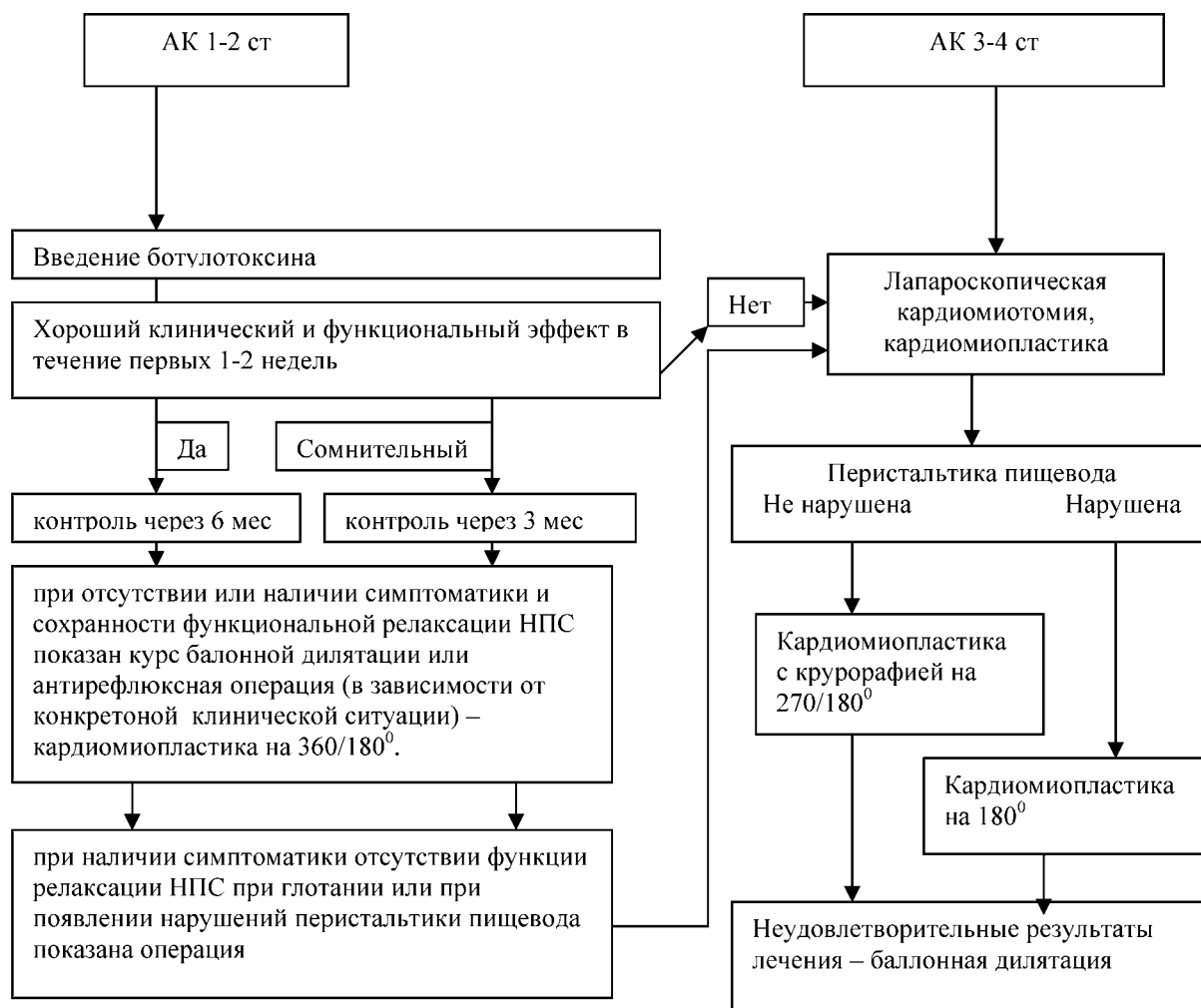


Рис. 2. Тактика хирургического лечения больных с ахалазией кардии.

ровать вход в средостение препятствуя развитию осложнений, а с другой стороны усиливает активный механизм замыкания кардии, поскольку манжета начинает действовать как активный клапан. Функциональными исследованиями показано, что ножки диафрагмы осуществляют замыкание кардии путем изменения расстояния между передним краем ПОД и позвоночным столбом. Фиксация манжеты к переднему краю ПОД позволяет использовать натяжение манжеты передним краем ПОД для поддержания достаточного замыкательного потенциала кардии.

Нами была разработаны показания к выполнению различных малоинвазивных методов лечения больных с АК, которая по нашему мнению позволяет улучшить результаты лечения пациентов, она учитывает возможности малоинвазивной лапароскопической коррекции, баллонной дилатации, введения ботулотоксина и современных методов функционального обследования пациентов с АК. Схема выбора метода лечения представлена на рис. 2

При оценке результатов лечения мы учитывали наличие симптомов послеоперационной дисфагии, связанных с недостаточной кардиомиото-

мией, неэффективностью баллонной дилатации или терапии ботулотоксином, а так же гиперкоррекцией при эзофагокардиопластике и симптомов, связанных с развитием желудочно-пищеводного рефлюкса в результате недостаточной коррекции замыкательной функции кардии после кардиомиотомии.

Распределение больных по результатам лечения представлено в таблице.

**Отличные** результаты лечения – оценивались как отсутствие дисфагии и рефлюкса, при манометри определялся достаточный тонус НПС – 20–25 мм рт.ст., хорошая релаксация кардии при глотании до 3–5 мм рт.ст., отсутствие феномена общей полости – задержка пищи в пищеводе, рентгенологически при глотании определяли достаточный просвет ПЖП 2–2,5 см, отсутствие задержки пищи в пищеводе и обратного заброса содержимого желудка, при рН мониторинге отсутствие патологического рефлюкса. Хорошие – наличие транзиторных симптомов, недостаточная релаксация НПС – до 7–10 мм. рт.ст., недостаточный тонус НПС 15–20 мм рт.ст., незначительная задержка пищи по результатам рентгенологического

Результаты лечения больных в контрольной и исследуемой группах

Группы	Результат операции								Вместе
	Отличный		Хороший		Удовлетворительный		Неудовлетворительный		
	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	
Традиционные методики	8	66,66	2	16,66	1	8,33	1	8,33	12
Модифицированные лапаротомия	12	85,71	2	14,29	-	-	-	-	14
Модифицированные лапароскопия	7	87,50	2	12,50	1*	-	-	-	9
Всего исследуемая	19	86,36	3	13,64	-	-	-	-	22
Вместе	50	78,13	11	17,19	3	3,5	-	-	34
Баллонная дилатация растяжимыми баллонами	8	47,05	7	41,17	2	11,76	-	-	17
Баллонная дилатация нераст. баллонами	28	68,29	13	31,70	-	-	-	-	41
Баллонная дилатация всего	36	62,06	20	34,48	2	3,44	-	-	58
Введение ботулотоксина	21	65,6	8	25	2	6,25	1	3,15	32

**Примечание.** Различия между группой сравнения и исследуемой группой статистически достоверны, различия внутри исследуемой группы при сравнении результатов выполнения модифицированных методик лапаротомным и лапароскопическим доступом статистически не достоверны (критерий  $\chi^2$ ,  $p < 0.05$ )

исследования. **Удовлетворительные** – наличие персистирующих симптомов дисфагии либо рефлюкса, которые значительно не нарушают качества жизни пациента с соответствующими данными дополнительных методов исследования. **Неудовлетворительные** – симптомы постоянные, приводят к нарушению качества жизни (бытовой или трудовой активности) и связаны либо с рецидивом АК либо с наличием выраженного рефлюкса.

При выполнении лапароскопических оперативных вмешательств в одном случае имела место конверсия, которая была обусловлена интимным сращением слизистой с мышечным слоем и перфорацией пищевода в ходе операции. Переход на конверсию в результате перфорации пищевода привел к формированию стриктуры пищевода, что требовало трех сеансов баллонной дилатации – отдаленный результат удовлетворительный. У одной больной с лапаротомной операцией мы использовали баллонную дилатацию для лечения транзиторной дисфагии – отдаленный результат хороший. У одного пациента с рецидивом АК (оперирован по традиционным методикам) проведено 4 сеанса баллонной дилатации – отдаленный результат хороший.

Функциональные результаты выполнения модифицированных методик при коррекции замыкательного аппарата кардии после кардиомиотомии по поводу ахалазии кардии свидетельствует о возобновлении достаточного тонуса НПС и сохранения его функциональных реакций.

Поэтому, по нашему мнению, при лечении АК преимущество следует предоставлять модифици-

рованным методикам. Использование предложенной тактики малоинвазивного лечения пациентов с АК позволяет уменьшить число хороших и удовлетворительных результатов.

## Выводы

1. Методом выбора в лечении пациентов с начальной стадией ахалазии мы считаем введение ботулотоксина, при неэффективности этого метода используем эндолуминальную баллонную дилатацию.

2. При недостаточной эффективности эндоскопических процедур целесообразным является выполнение лапароскопической кардиомиотомии с использованием различных вариантов кардиоластики в зависимости от состояния моторики пищевода.

3. Использование малоинвазивных подходов и предложенной тактики лечения больных, а так же модифицированных методик оперативного лечения пациентов позволяет добиться достоверно лучших результатов чем при использовании традиционных подходов. Это позволяет дифференцировать группы пациентов с наилучшим ответом на каждую из миниинвазивных методик и, следовательно, снизить травматичность и затраты связанные с лечением ахалазии кардии.

## Перспективы дальнейших исследований

Необходимо разработать показания для выбора каждого из методов лечения в зависимости от данных диагностического обследования и оценить эффективность предложенных подходов.

**Литература.** 1. Носков Н. Н. Продольная миотомия пищевода-желудочного перехода с расширяющей эзофаго-кардио-фундопластикой при ахалазии пищевода: Автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.27 / Н. Н. Носков. – Краснодар, 2004. – 17 с. 2. Abir F. Surgical treatment of achalasia: current status and controversies. / F. Abir, I. Modlin, M. Kidd. [et al.] // Dig Surg. – 2004. – Vol. 21 - № 3. – P. 165-176. 3. Lindenmann J. The incidence of gastroesophageal reflux after transthoracic esophagocardio-myotomy without fundoplication: a long term follow-up / J. Lindenmann, A. Maier, A. Eherer [et al.] // Eur. J. Cardiothorac Surg. – 2005. – Vol. 27, № 3. – P. 357-360. 4. Chen L. Q. Long-term effects of myotomy and partial fundoplication for esophageal achalasia. / L. Q. Chen., T. Chughtai, L. Sideris, [et al.] // Dis. Esophagus. – 2002. – Vol. 15, №2. – P. 171-179. 5. Rossetti G. A Total Fundoplication is not an obstacle to esophageal emptying after heller myotomy for achalasia: results of a long-term follow up. / G. Rossetti, L. Bruscianno, G. Amato [et al.] // Ann. Surg. – 2005. – Vol. 241. - № 4. – P. 614-621.

#### ВИБІР МАЛОІНВАЗИВНИХ МЕТОДІВ ХІРУРГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ АХАЛАЗІЇ КАРДІЇ

Г. М. Урсол, М. М. Велигоцький, О. В. Горбуліч

**Резюме.** Запропонована розробка функціонально активних і, в той же час, спроможних в попередженні рефлюкс-

су втручань для корекції замикальної функції кардії після кардіоміотомії. Також запропонований вибір оптимальної тактики лікування хворих на різних стадіях розвитку ахалазії кардії.

**Ключові слова:** ахалазія кардії, ботулотоксин, рефлюкс, дисфагія, дилатація.

#### SELECTION OF MINIMALLY INVASIVE METHODS OF SURGICAL CORRECTION OF ACHALASIA CARDIA

G. N. Ursol, N. N. Veligotskiy, A. V. Gorbulich

**Abstract.** The development of preventing the reflux interventions that was proposed is functionally active and at the same time wealthy to correct the reflex-forming functions of cardia in the cardiomyotomy. It was also offered the choice of optimal tactics of treatment patients with different stages of disease.

**Keywords:** achalasia cardia, toxinum botulum, reflux, dysphagia, dilatation.

State Medical post-graduate Academy (Kharkiv)

*Clin. and experim. pathol.* - 2009. - Vol. 8, №3. - P. 128-132.

Надійшла до редакції 20.09.2009

Рецензент – проф. В. П. Польовий

© Г. Н. Урсол, Н. Н. Велигоцький, А. В. Горбуліч, 2009

**Т. С. Комишук**

Ківерцівський медичний коледж

**СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО  
ЕМБРІОТОПОГРАФІЮ  
ЦИРКУМВЕНТРИКУЛЯРНОЇ  
СИСТЕМИ ЛЮДИНИ**

**Ключові слова:** ембріотопографія  
циркумвентрикулярної системи,  
головний мозок.

**Резюме.** У статті наведено огляд літератури щодо циркумвентрикулярної системи людини. Описано органоспецифічні особливості головного мозку та пов'язану з ними складність візуалізації лікворної системи, високий рівень природженої патології центральної нервової системи, що вказує на актуальність подальшого дослідження ембріотопографії циркумвентрикулярної системи людини.

Вивчення морфологічних закономірностей органогенезу людини необхідне для правильного розуміння суті тих складних процесів, які відбуваються в період антенатального життя. Точне знання ембріогенезу головного та спинного мозку є морфологічною основою для розуміння механізмів виникнення варіантів та вад розвитку, а також для антенатальної профілактики ряду захворювань, які виявляються після народження.

Природжені вади розвитку центральної нервової системи плода становлять від 10% до 30% усієї природженої патології. Передусім, це відноситься до аномалій вентрикулярної системи мозку плода [2]. За даними Ю.А.Орлова, Л.Л.Марущенко [10] основною причиною захворювань центральної нервової системи та летальності у новонароджених є порушення мозкового кровообігу, частота яких у середньому становить 40% і прогресивно збільшується до 80-85% зворотньо пропорційно гестаційному віку дітей. Актуальним завданням сучасної дитячої нейрохірургії є покращання результатів лікування недоношених новонароджених при асиметричній оклюзійній гідроцефалії внаслідок внутрішньошлуночкових крововиливів з двобічною блокадою міжшлуночкових отворів Монро [3]. Як наголошують Г.М.Дементьева и др. [4], внутрішньошлуночкові крововиливи – крововиливи у бічні шлуночки головного мозку з гермінального матриксу, є найбільш частим варіантом перинатального гіпоксично-ішемічного ураження центральної нервової системи у недоношених дітей. Небезпечним ускладненням внутрішньошлуночкових крововиливів є прогресуюча постгеморагічна гідроцефалія, яка розвивається у 56-70% дітей із внутрішньошлуночковими крововиливами III-IV ступе-

нів. Дитяча інвалідність, що обумовлена гідроцефалією, становить 36% усіх захворювань, які призводять до інвалідизації [13].

Церебральна патологія новонароджених є актуальною проблемою сучасної охорони здоров'я. Завданням дитячої нейрохірургії є оптимізація лікування недоношених новонароджених з асиметричною оклюзивною гідроцефалією внаслідок крововиливу у шлуночки головного мозку з блокадою отворів Монро. О.В.Волкодавом [3] запропонована методика хірургічного лікування – бівентрикулярне субгалеальне дренивання, за допомогою якої виконано 8 операцій у недоношених новонароджених; мінімальний термін гестації склав 26-27 тижнів. У теперішній час операція вентрикулоперитонеального шунтування є основним методом лікування прогресуючої постгеморагічної гідроцефалії у недоношених дітей. Одним із показів до цієї операції є нейросонографічні дані про значну вентрикуломегалію (глибина переднього рога бічних шлуночків мозку більша 16,0-18,0 мм, приріст глибини переднього рога перевищує 3,0-6,0 мм за 7 днів [4]. У 22-58% дітей, які перенесли внутрішньочерепну геморагію, розвивається гідроцефалія [10].

С.В.Савельєв [16] дійшов висновку, що різні форми ембріональних аномалій головного мозку виникають внаслідок трьох варіантів порушення нейруляції: а) відкрита пренейронорна ділянка призводить до аномалій переднього мозку та решітчастого відділу; б) зупинка нейруляції у постнейронорній зоні викликає аномалії проміжного, середнього мозку та потиличного регіону голови; в) порушення нейруляції у каудальній ділянці є причиною спинномозкових аномалій.

Питання про анатомічні особливості центральної нервової системи, зокрема шлуночків голо-

вного мозку, за допомогою сучасних методів дослідження (комп'ютерної томографії, вентрикулографії, магнітно-резонансної томографії) в умовах норми вивчено недостатньо [9].

Враховуючи органоспецифічні особливості головного мозку та пов'язану з ними складність візуалізації лікворної системи, високий рівень природженої патології центральної нервової системи стає зрозумілим актуальність дослідження ембріотопографії циркумвентрикулярної системи людини.

Структурно-функціональна організація судинного сплетення шлуночків головного мозку викликає зацікавленість дослідників упродовж десятиріч. Це обумовлено значенням порушень ліквородукції та ліквородинаміки в патогенезі різних неврологічних розладів, а також з великою діагностичною цінністю змін складу спинномозкової рідини. Крім цього, судинне сплетення – місце локалізації гематолікворного бар'єра, що забезпечує вибіркового транспорту компонентів плазми крові у порожнину шлуночків мозку, порушення якого, поряд з ушкодженням гематоенцефалічного бар'єру, викликає та супроводжує більшість патологічних явищ [8].

Згідно з даними О.В.Слонецької [18] зачатки бічних шлуночків з'являються у зародків 6,0-8,0 мм тім'яно-куприкової довжини (ТКД) як порожнини теленцефалічних міхурців – зачатків півкуль кінцевого мозку. Впродовж передплодового періоду розвитку відбувається інтенсивний розвиток лобової і скроневої часток, а наприкінці цього періоду – потиличної частки півкуль, внаслідок чого порожнини бічних шлуночків набуває складної конфігурації. Цей етап розвитку характеризується чітким розмежуванням центральної частини, передніх, нижніх і частково задніх рогів бічних шлуночків.

Упродовж 4-го місяця внутрішньоутробного розвитку, за твердженнями Е.Ю.Дорошкевич, С.В.Дорошкевич [5], спостерігається розширення бічних шлуночків – „фізіологічна гідроцефалія”, яка проходить у 5-місячних плодів. З 6-го місяця і до народження спостерігається стадія дефінітивного формоутворення. Проте згідно з дослідженнями О.В.Павлюк [11], починаючи з 7-го місяця внутрішньоутробного розвитку, відбувається активне формування бічних шлуночків, що пов'язане з вираженими процесами формоутворення відділів головного мозку в цілому та окремих його структур зокрема, процесів проліферації та диференціації у судинному сплетенні бічних шлуночків. Наприкінці плодового періоду розвитку та в новонароджених система порожнин бічних шлуночків головного мозку, в основному, відповідає шлуночковій системі головного мозку дефінітивного стану.

П.Г.Пивченко, Е.Ю.Дорошкевич [12] у динаміці формування бічних шлуночків виділяють декілька стадій. Стадія росту – від народження до 14 років; процес росту бічних шлуночків продовжується, морфометричні параметри збільшуються. З 15 до 64 років – стадія стабілізації, розміри бічних шлуночків відносно постійні. Стадія інволюції – після 65 років, морфометричні характеристики бічних шлуночків свідчать про їх розширення, найбільш виражене у передньому розі.

Н.Б.Решетілова [14] вказує на те, що на 5-му тижні внутрішньоутробного розвитку внаслідок інтенсивного росту головного мозку і утворення вентральної мозкової складки проміжний мозок зберігає форму пухиря, а його вентральна поверхня спрямована дорсально. У зародків 5-го тижня первинна закладка III шлуночка являє собою вузьку щілину. На протязі пренатального онтогенезу змінюється конфігурація його форми від овальної (наприкінці зародкового періоду) і ромбоподібної (у передплодовому періоді) до неправильної еліпсоїдної (у новонароджених).

Р.Є.Булик [1] вказує на те, що зв'язок шишкоподібної залози з мозком здійснюється за допомогою анатомічного утворення – ніжки, своєрідного виросту даху III шлуночка. Від основи шишкоподібної залози відходять тонкі тяжі, які спрямовуються до повідцевої і задньої спайок та в повідцеве ядро. Всередині шишкоподібної залози міститься порожнина – це продовження порожнини III-го шлуночка. Залозистій будові шишкоподібної залози властиві численні прошарки, в яких знаходяться судинно-нервові пучки. Строма шишкоподібної залози містить нейроглию і паренхіматозні клітини, що свідчить про секреторну функцію органа.

За даними Г.М.Халатурник [19] закладка IV шлуночка головного мозку формується на 4-му тижні внутрішньоутробного розвитку (зародки 6,5-7,0 мм ТКД) з порожнини ромбоподібного мозку, який має циліндричну форму. У зародків 7,0-8,0 мм ТКД відмічається потовщення дорсолатеральних країв ромбоподібного мозку, які є закладкою мозочка. Між цими потовщеннями натягнута тонка покривна пластинка, яка утворює дах IV шлуночка.

Судинне сплетення головного мозку людини складається з трьох частин – судинного сплетення бічних шлуночків, судинного сплетення III шлуночка та судинного сплетення IV шлуночка мозку. Судинне сплетення є головним джерелом спинномозкової рідини та, відповідно, його функціональний стан передусім визначає зміни ліквородинаміки при різних патологічних станах [7].

Судинне сплетення кінцевого мозку вперше виявляється у 40% ембріонів 18-ої стадії розвитку,

яка відповідає зародку 13,0-17,0 мм довжини та віком приблизно 44 доби. На стадії 19 (довжина 16,0-18,0 мм, вік біля 48 діб) зачаток судинного сплетення спостерігається у всіх ембріонів і представлений епітеліальною складкою, яка займає частину медіальної стінки півкуль. На стадії 20-21 (довжина 18,0-24,0 мм, вік 51-52 доби) з'являються первинні війки судинного сплетення [6, 21].

Судинне сплетення III шлуночка утворюється на 6-му тижні внутрішньоутробного розвитку у вигляді пальцеподібного відростку мозкової частини даху, що виступає у порожнину шлуночка. На 9-му тижні пренатального онтогенезу судинне сплетення представлене двома невеликими зморшками, які простягнуті у сагітальному напрямку і звернуті у порожнину шлуночка. На 15-16 тижнях кількість зморшок збільшується, ззовні вони вкриваються горбиками, а в кінці плодового періоду – невисокими ворсинками [15].

У передплідів 19,0-20,0 мм ТКД (7-ий тиждень) вперше з'являються виражені зміни дорсальної стінки IV шлуночка мозку, які призводять до утворення судинного сплетення. На 4-му місяці внутрішньоутробного розвитку пластинка судинної основи, розміщена позаду судинної щілини потоншується і випинається як епендимний дивертикул формуючи серединний отвір між IV шлуночком і субарахноїдальним простором [20].

Згідно з дослідженнями А.И.Сергеева, Д.В.Баженова, Т.Е.Митюрева [17] на 6-му та 9-му місяцях внутрішньоутробного розвитку виявляється найбільша активність у рості всіх відділів як хребта, так і спинного мозку. Упродовж 7-8-го місяців сповільнюється ріст хребетного стовпа і спинного мозку. При цьому виявляється помітне зниження росту спинного мозку, особливо його поперекового та крижово-куприкового відділів.

Отже, вивчення індивідуальної анатомічної мінливості та топографо-анатомічних взаємовідношень шлуночків головного та кінцевого шлуночка спинного мозку впродовж пренатального періоду онтогенезу людини, як і циркумвентрикулярної системи в цілому, безумовно має важливе значення для сучасної нейроморфології та ембріології, набуття нових даних для неонатальної і педіатричної клініки.

**Література.** 1. Булик Р.С. Ембриотопографічні особливості шишкоподібної залози / Р.С. Булик / Тези доп. Всеукр. наук. конф. „Акт. пит. вікової анат. та ембріотопографії” // Клін. анат. та опер. хірургія. – 2006. – Т. 5, № 2. – С. 73. 2. Волков А.Е. Пренатальна діагностика рідких пороків центральної нервної системи / А.Е. Волков // Пренатальна діагностика. – 2005. – Т. 4, № 3. – С. 179-185. 3. Волкова О.В. Критерии качества и эффективности метода бивентрикулярного субгалеального дренирования у недоно-

шенных новорожденных при ассиметрической окклюзионной гидроцефалии / О.В. Волкова // Современная педиатрия. – 2008. – № 1 (18). – С. 128-130. 4. Дементьева Г.М. Организация нейрохирургической помощи недоношенным новорожденным с прогрессирующей гидроцефалией / Г.М. Дементьева, Л.С. Аронов, В.Е. Попов [и др.] // Российский мед. ж. – 2006. – № 1. – С. 23-26. 5. Дорошкевич Е.Ю. Пренатальная динамика линейных параметров боковых желудочков головного мозга человека / Е.Ю. Дорошкевич, С.В. Дорошкевич // Совр. асп. гистогенеза и вопр. преподавания гистологии в ВУЗе: Матер. науч.-практ. конф., посв. 100-летию со дня рожд. проф. Л.И.Фалина // Морфология. – 2007. – Т. 131, № 3. – С. 66. 6. Коржевский Д.Э. Формирование сосудистого сплетения конечного мозга человека / Д.Э. Коржевский // Морфология. – 1997. – Т. 112, № 1. – С. 31-34. 7. Коржевский Д.Э. Тканевая организация и развитие сосудистого сплетения головного мозга человека / Д.Э. Коржевский // Морфология. – 1998. – Т. 113, № 2. – С. 105-114. 8. Коржевский Д.Э. Структурная организация сосудистого сплетения конечного мозга эмбриона человека 8-й недели развития / Д.Э. Коржевский, Е.С. Петрова // Морфология. – 2000. – Т. 117, № 1. – С. 23-28. 9. Косоуров А.К. Прижизненная оценка некоторых параметров желудочков головного мозга с помощью магнитно-резонансной томографии / А.К. Косоуров, И.В. Гайворонский, Г.Д. Рохлин [и др.] // Морфология. – 2002. – Т. 122, № 4. – С. 71-73. 10. Орлов Ю.А. Прогнозирование течения гидроцефалии, обусловленной перинатальными повреждениями головного мозга / Ю.А. Орлов, Л.Л. Марущенко // Укр. мед. часопис. – 2001. – № 4. – С. 87-92. 11. Павлюк О.В. Становлення і синтопічні взаємовідносини бічних шлуночків мозку з прилеглими структурами в пренатальному періоді онтогенезу людини / О.В. Павлюк // Матер. III Націон. конгресу анат., гістол., ембріол. і топографоанат. України (Київ, 21-23 жовтня, 2002). – «Акт. питання морфології». – Тернопіль, 2002. – С. 227-228. 12. Пивченко П.Г. Вариантная анатомия боковых желудочков головного мозга человека / П.Г. Пивченко, Е.Ю. Дорошкевич / Матер. докл. VIII конгр. Междунар. асоц. морфологов (г. Орел, 15 сент. 2006 г.) // Морфология. – 2006. – Т. 129, № 4. – С. 100. 13. Проценко Е.В. Методические подходы к патоморфологическому исследованию головного мозга плодов и новорожденных с гидроцефалией / Е.В. Проценко, А.Н. Губанова, Л.П. Перетятко // Архив патологии. – 2007. – Т. 69, № 6. – С. 42-44. 14. Решетілова Н.Б. Развитие та становлення топографії третього шлуночка головного мозку в зародковому та передплідному періодах онтогенезу людини / Н.Б. Решетілова // Бук. мед. вісник. – 1999. – Т. 3, № 2. – С. 189-192. 15. Решетілова Н.Б. Развитие та становлення топографії судинного сплетення третього шлуночка головного мозга людини / Н.Б. Решетілова // Матер. наук. конф., присв. 100-річчю з дня народж. О.І.Свиридова «Морфология лимфатичних та кровоносних судин». – 2000. – С. 56. 16. Савельев С.В. Механизмы развития ранних аномалий головного и спинного мозга человека / С.В. Савельев / Тез. докл. VII конгр. МАМ // Морфология. – 2004. – Т. 126, № 4. – С. 108. 17. Сергеев А.И. Некоторые аспекты развития позвоночного столба и спинного мозга у плодов человека / А.И. Сергеев, Д.В. Баженов, Т.Е. Митюрева // Тез. докл. V конгр. Междунар. асоц. морфологов // Морфология. – 2000. – Т. 117, № 3. – С. 109-110. 18. Слонецька О.В. До питання ембріонального розвитку судинних сплетень бічних шлуночків головного мозку / О.В. Слонецька // Матер. Всеукр. наук.-практ. конф. студ. та молодих вчених «Акт. проблеми клініч., експерим. та профіл. медицини». – Донецьк. 2002. – С. 215. 19. Халатурник Г.М. Развитие і становлення топографії четвертого шлуночка головного мозку в зародковому та передплідному періодах онтогенезу людини / Г.М. Халатурник // Бук. мед. вісник. – 1999. – Т. 3, № 2. – С. 201-206. 20. Халатурник Г.М. Анатомічні особливості IV шлуночка головного мозку та окремих його структур у плодів та новонароджених / Г.М. Халатурник // Бук. мед. вісник. – 2003. – Т. 7, № 3. – С. 135-136. 21. O'Rahilly R. The first appearance of the human nervous system at stage 8 / R. O'Rahilly, F. Muller // Anat. and Embriol. – 1981. – V. 163. – N 1. – P. 1-13.



**СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ  
О ЭМБРИОТОПОГРАФИИ  
ЦИРКУМВЕНТРИКУЛЯРНОЙ  
СИСТЕМЫ ЧЕЛОВЕКА**

*Т. С. Комишук*

**Резюме.** В статье изложен обзор литературы относительно циркумвентрикулярной системы человека. Описаны органоспецифические особенности головного мозга и связанную с ними сложность визуализации ликворной системы, высокий уровень врожденной патологии центральной нервной системы, что указывает на актуальность дальнейших исследований эмбриотопогрфии циркумвентрикулярной системы человека.

**Ключевые слова:** эмбриотопогрфия циркумвентрикулярной системы, головной мозг.

**UP-TO-DATE CONCEPTION ABOUT  
EMBRYOTOPOGRAPHY OF THE HUMAN  
CIRCUMVENTRICULAR SYSTEM**

*T. S. Komshuk*

**Abstract.** A bibliographic review pertaining to the human circumventricular system is expounded in the article. Organospecific peculiarities of the brain and imaging difficulty of liquor system connected with them, the high level of congenital pathology of the central nervous system that indicates the topicality of further investigations of embryotopography of the human circumventricular system are described.

**Key words:** embryotopography of the human circumventricular system, brain.

**Kivertsi Medical College**

*Clin. and experim. pathol. - 2009. - Vol.8, №3. - P.133-136.*

*Надійшла до редакції 20.09.2009*

*Рецензент – проф. В. Ф. Мислицький*

*© Т. С. Комишук, 2009*

*І. С. Чекман<sup>1</sup>  
Д. О. Романенко<sup>2</sup>*

1 - Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, м. Київ

2 - Інститут експериментальної патології, онкології та радіобіології імені Р.С.Кавецького, м.Київ

## ГЕНЕТИЧНИЙ ФАКТОР В ПАТОГЕНЕЗІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, ренін-ангіотензин-альдостеронова система, гени, поліморфізм.

**Резюме.** У цій статті авторами представлені сучасні погляди на роль генетичних факторів у виникненні та розвитку артеріальної гіпертензії. Проведений аналіз літературних даних вітчизняних та закордонних авторів вказує на те, що артеріальна гіпертензія є мультифакторним захворюванням, причиною якого може бути поліморфізм у генах, що кодують білки, спряжені з ренін-ангіотензин-альдостероновою системою.

Артеріальна гіпертензія (АГ) чи гіпертонічна хвороба – це стійке (в більшості випадків) хронічне підвищення систолічного і (або) діастолічного тиску на фоні тривалого збільшення активності пресорних та виснаження депресорних систем організму, що супроводжується ураженням органів-мішеней (серце, головний мозок, нирки, сітківка) [1].

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я АГ є найбільш поширеним захворюванням серцево-судинної системи. У світі серед дорослих людей 26% страждають на АГ, а до 2025 року очікується збільшення їх кількості до 29% [32]. АГ призводить до розвитку ішемічної хвороби серця, інфаркту міокарда, вентрикулярної аритмії, ниркової недостатності, є причиною передчасної смертності серед населення.

Згідно генетичної класифікації спадкових хвороб більшість випадків АГ можна віднести до групи мультифакторних хвороб [2]. Це хвороби, розвиток яких обумовлюється сукупною дією як спадкових факторів, так і факторів навколишнього середовища [35]. У випадку АГ до останніх належать, зокрема: 1) тютюнопаління, що обумовлює послаблення ендотелій-залежної вазоділятації, підвищення активності симпатичного відділу нервової системи; 2) надмірне споживання NaCl, за якого надлишок натрію в організмі обумовлює збільшення об'єму циркулюючої крові, набухання стінок артерій, підвищення чутливості судинної стінки до судинозвужуючих чинників; 3) психо-емоційні стреси [8, 9].

Дослідження на моно- і дизиготних близнятах та на рідних і усиновлених дітях виявили більшу імовірність розвитку АГ серед монозиготних близнюків порівняно з дизиготними, а також серед рідних дітей порівняно з усиновленими в одних

і тих же сім'ях [42], що свідчить про генетичну передумову хвороби. Але детальний аналіз цієї проблеми є складним в методичному плані питань. Адже загальний периферичний опір судин та хвилиний об'єм крові, від яких залежить артеріальний тиск, знаходяться під контролем багатьох чинників. Зокрема, автономної нервової системи, вазопресорних та вазодепресорних факторів, функціонального стану нирок тощо. Характерним наслідком тривалої АГ є гіпертрофія серця і лівого шлуночка зокрема, що обумовлюється необхідністю подолання збільшеного периферичного опору судин [4]. Гіпертрофія серця супроводжується його посиленою потребою в кисні, збільшенням імовірності розвитку атеросклерозу, серцевої недостатності, інфаркту міокарда, інсульту тощо. Із застосуванням близнюкового методу доведено, що внесок генетичного фактора у формування такої ознаки як маса серця в людини становить понад 60% [10]. У монозиготних близнюків коефіцієнт кореляції індексу маси лівого шлуночка становить 0,90, а у дизиготних – 0,33 [10]. З уявленням про генетичну передумову схильності до гіпертрофії лівого шлуночка узгоджуються дані про расові та етнічні відмінності у її розповсюдженні, зокрема в осіб з артеріальною гіпертензією [10]. Причому, у представників чорної раси більша маса міокарду виявляється незалежно від віку, маси тіла, рівня артеріального тиску.

У 93% пацієнтів з підвищеним артеріальним тиском точна причина цього стану не з'ясована; у 5% пацієнтів – причиною цього стану виявляється ниркова гіпертензія, зокрема у 2% хворих – реноваскулярна, а у 3% - паренхіматозна; у 1,7% пацієнтів – причиною цього стану виявляється ендокринна гіпертензія, зокрема у 0,3% хворих обумовлена первинним альдостеронізмом, у 0,1% - синдромом

мом Кушінга, у 0,1% – феохромоцитомою, у 0,2% - іншими порушеннями функцій наднирникових залоз, у 1% - вживанням з лікувальною метою естрогенів; у 0,3% пацієнтів – причиною цього стану виявляються інші обставини, зокрема синдром Літтла, коарктація аорти тощо [4]. Форму артеріальної гіпертензії, достеменною причиною якої невідомо, називають есенціальною гіпертензією.

Генетичний поліморфізм, який властивий людським популяціям, є основою фенотипового різноманіття особистостей і, зокрема, може обумовлювати спадкову схильність до АГ. При вивченні цього питання особлива увага приділяється генам, що кодують вазоконстрикторні та вазодилатаційні фактори, які залучені до контролю за рівнем артеріального тиску в людини. Явище одонуклеотидного поліморфізму ДНК розглядається як найбільше джерело генетичного різноманіття в генофондах популяцій в цілому. Причому, одонуклеотидні заміни можуть виникати в різних ділянках ДНК і фіксуватись в екзонах, інтронах, міжгенних ділянках тощо. Перспективним напрямком досліджень є вивчення залежності між структурною варіабельністю ділянок ДНК, пов'язаних зі збереженням інформації про будову вазоконстрикторних і вазодилатаційних факторів та розвитком АГ [17]. Адаже часто заміна навіть одного нуклеотидного залишку в кодуючому ланцюгу ДНК може призводити до суттєвої зміни конформації та функціональної активності закодованого в ньому поліпептиду.

Важливе місце в з'ясуванні ролі генетичних факторів у розвитку мультифакторіальних хвороб, зокрема АГ, належить дослідженням з аналізу генетичних асоціацій [7]. Якщо у конкретній популяції частоти маркерних алелей відрізняються у групі особин з певним захворюванням і у контрольній групі, тоді виникають підстави для висновку про зв'язок між досліджуваним алелем гена і відповідною хворобою. Важливими умовами коректного проведення аналізу генетичних асоціацій є: 1) однаковий етнічний склад порівнюваних груп через існуючу імовірність суттєвих відмінностей у частотах маркерних алелей у різних популяціях; 2) наявність відомостей стосовно ланок патогенезу досліджуваного захворювання, що дозволяє окреслити коло генів-кандидатів, потенційний зв'язок яких з мультифакторіальною хворобою перевірятиметься.

У випадку АГ до останніх можна віднести гени, що кодують білки, спряжені з ренін-ангіотензин-альдостероновою системою, зокрема, ангіотензиноген, ангіотензин-перетворювальний фермент, рецептор ангіотензину II тип I, альдостеронсинтазу [4].

Попередник ангіотензиногену синтезується в гепатоцитах. Після відокремлення від нього сиг-

нальної послідовності з 32 амінокислотних залишків, що відбувається в ендоплазматичній сітці, утворюється ангіотензиноген, до складу якого входять 453 амінокислотних залишки. Далі він виділяється в кров. Його виявлено в  $\alpha_2$ -фракції глобулінів плазми крові. Підвищення рівня ангіотензиногену в ній можуть обумовлювати глюкокортикоїди, тиреоїдні гормони, естрогени, деякі цитокіни, а також ангіотензин II.

Ренін, який синтезується в юкстагломерулярних клітинах, що оточують аферентну (приносну) артеріолу кожного клубочка нефрону, попадаючи в кров розщеплює ангіотензиноген з утворенням фізіологічно неактивного декапептиду ангіотензину I. До складу реніну входять 340 амінокислотних залишків. Його відносять до аспартилових протеаз через присутність в активному центрі двох важливих для забезпечення функціональної активності фермента залишків аспарагінової кислоти. Напівтривалість існування молекул реніну в крові становить біля 80 хвилин.

Ангіотензинперетворювальний фермент (АПФ), що у великій кількості знаходиться на поверхні ендотеліальних клітин легеневих капілярів, забезпечує розщеплення ангіотензину I з утворенням октапептиду ангіотензину II. Менше однієї секунди триває проходження крові через легеневі капіляри, але цього достатньо для перетворення 70% присутнього в ній ангіотензину I на ангіотензин II. АПФ є дипептидилкарбоксіпептидазою. Його соматична форма, що залучена до розщеплення ангіотензину I в легеневих капілярах, має молекулярну масу 170 кілодальтонів, два гомологічних позаклітинних домени, у кожному з яких знаходиться активний центр.

Ангіотензин II обумовлює звуження артерій, підвищення систолічного та діастолічного тиску крові. Як найпотужніший з відомих вазоконстрикторів, він у здорових осіб у 4-8 разів активніший за норадреналін. Крім того ангіотензин II стимулює секрецію альдостерону корою надниркових залоз; полегшує вивільнення норадреналіну завдяки дії на постгангліонарні симпатичні нейрони; викликає в нефроні скорочення мезангіальних клітин, що призводить до зменшення швидкості клубочкової фільтрації; обумовлює посилення реабсорбції натрію через безпосередній вплив на ниркові каналці; зменшує поріг чутливості барорефлексу; збільшує секрецію вазопресину, адренкортикотропного гормону; посилює відчуття спраги. До реалізації дії ангіотензину II в організмі залучені чутливі до нього рецептори.

Мінералокортикоїд альдостерон, секрецію якого посилює ангіотензин II утворюється ферментом альдостеронсинтазою, який знаходиться в

клубочковій зоні кори наднирникових залоз. Альдостерон підвищує чутливість гладеньких м'язів судин до вазоконстрикторів, збільшує реабсорбцію іонів натрію у ниркових каналцях, а також, згідно закону осмосу, і води, посилює крім того секрецію нирками іонів калію та водню. Внаслідок дії альдостерону в організмі збільшується вміст натрію та води.

У ланцюгу ферментативних реакцій, пов'язаних з перетворенням ангіотензиногену на ангіотензин II, загальну швидкість цього процесу обмежує утворення ангіотензину I. При цьому у реніна константа Міхаеліса близька до концентрації ангіотензиногену у плазмі крові, тому кінцевим результатом збільшення у ній рівня реніну або ангіотензиногену може бути підвищення тиску крові [19]. Ген ангіотензиногену експресується у багатьох тканинах та органах, зокрема в печінці, жировій тканині, серці, стінці судин, мозку, нирках. Ангіотензиноген може утворюватися не тільки у гепатоцитах, але й також у епітеліальних клітинах проксимальних каналців нефрону, адипоцитах жирової тканини, астроцитах та окремих нейронах мозку. В досліджах на трансгенних мишах та щурах показано, що гіперекспресія ангіотензиногену або реніну призводить до підвищення тиску крові і прояву характерних для артеріальної гіпертензії ознак. При вивченні у людини зв'язку між рівнем ангіотензиногену у плазмі крові та тиском крові було встановлено позитивну кореляцію. Уведення антитіл до ангіотензиногену у кров людей призводило до зменшення її тиску, а ін'єкція ангіотензину у кров – викликала підвищення її тиску [19].

Місцем розташування гена ангіотензиногену, який включає 5 екзонів та 4 інтрони, є локус 1q42 [22]. В гені ангіотензиногену виявлено ряд поліморфізмів, що розглядаються як потенціально пов'язані з розвитком артеріальної гіпертензії [19]. Такі поліморфізми виділено у промоторі, екзонах та інтронах цього гену. Зокрема, звертають на увагу T174M та M235T поліморфізми. У ряді популяцій у пацієнтів із підвищеним артеріальним тиском частіше визначався ангіотензиноген із залишком метіоніну в 174-положенні та ангіотензиноген із залишком треоніну у 235-положенні. При цьому рівень артеріального тиску на 20% більший у тих гомозигот, в яких у 235-положенні ангіотензиногену знаходиться залишок треоніну, ніж у тих гомозигот, в яких у 235-положенні ангіотензиногену знаходиться залишок метіоніну. Результати одних досліджень, проведених у популяціях світлошкірого населення Північної Америки, Австралії, Японії, Європи, Тайваню, узгоджуються, інших досліджень – не узго-

джуються, а результати досліджень проведених в популяціях темношкірого населення Карибських островів, Сполучених Штатів Америки та Африки переважно не узгоджуються з думкою про зв'язок між M235T поліморфізмом і схильністю до артеріальної гіпертензії [19].

Хоча слід зауважити, що в ряді популяцій (однак не у всіх досліджених) виявлено асоціацію між есенціальною гіпертензією, рівнем ангіотензиногену та тим варіантом гена ангіотензиногену, що обумовлює включення треоніну у 235-положення ангіотензиногену [14, 47]. Разом з тим є дані про відсутність різниці у кінетиці перетворення реніном ангіотензиногену із залишком метіоніну та ангіотензиногену із залишком треоніну у 235-положенні [19].

Зв'язок M235T поліморфізму гена ангіотензиногену з механічними властивостями каротидних судин хворих на артеріальну гіпертензію окремо досліджувався у пацієнтів, яким раніше не проводилася відповідна терапія, що мала на меті зменшення артеріального тиску [13]. Остання обставина особливо важлива через імовірність потенційного впливу антигіпертензивних препаратів на судинну стінку, зокрема її жорсткість (нерухомість). У вказаній групі обстежених у пацієнтів-гомозигот за алелем гена, що обумовлює присутність у 235-положенні ангіотензиногену залишку треоніну було виявлено зменшену еластичність каротидних судин і збільшену жорсткість (нерухомість) їх стінок порівняно з пацієнтами-гомозиготами за алелем гена, що обумовлює присутність у 235-положенні ангіотензиногену залишку треоніну. Припускається, що гіпертрофія судинної стінки і її збільшена жорсткість (нерухомість) у пацієнтів першої групи пов'язані з посиленою активацією рецепторів типу 1 ангіотензину II.

Заслужують на увагу дослідження спрямовані на пошук зв'язку між схильністю до артеріальної гіпертензії і G-6A поліморфізмом у гені ангіотензиногену [27, 29, 37, 44, 52]. В культурі лінії гепатоцитів транскрипційна активність була більшою, якщо у промоторі шостий нуклеотидний залишок зліва від першого екзону (положення -6) був аденіновим. При цьому -6A варіант гена ангіотензиногену мав більшу транскрипційну активність ніж -6G варіант, а у пацієнтів з першим варіантом гена був вищим рівень матричної рибонуклеїнової кислоти з інформацією про ангіотензиноген [29, 37]. В ряді досліджень (хоча не в усіх проведених) у гомозигот за алелем -6A/235T гена ангіотензиногену порівняно з гомозиготами за алелем -6G/235M виявлено підвищений ризик артеріальної гіпертензії. Зокрема, це показано в дослідженнях де вивчалися світло-

шкірі особини та корінні жителі Азії, але не темношкірі африканці [44]. Вважається, що світлошкірі особини та корінні жителі Азії, які є гомозиготами за варіантом –6A/235T гену ангіотензиногену, мають вищий рівень ангіотензиногену у плазмі крові. Слід зауважити, що 15% світлошкірих людей, 53% японців та 67% темношкірих мешканців Карибських островів є гомозиготами за алелем –6A/235T гену ангіотензиногену [29].

Однонуклеотидні поліморфізми, з якими в дослідників є намагання зв'язати схильність до артеріальної гіпертензії, знаходяться в гені ангіотензиногену в положеннях –20, –217, –517, –792. Зокрема, є дані про більшу активність в клітинах лінії HepG2 промотора гена ангіотензиногену, якщо у –20 положенні знаходиться залишок цитидилового нуклеотиду порівняно з таким, якщо у –20 положенні знаходиться залишок аденілового нуклеотиду [52]; про асоціацію –217A варіанту гена ангіотензиногену з артеріальною гіпертензією і підвищеною частотою цього алелю у темношкірих пацієнтів з артеріальною гіпертензією та посиленням зв'язування з промотором фактору транскрипції C/EBP [26]; про зв'язок поліморфізму у положенні –517 гена ангіотензиногену з рівнем ангіотензиногену в плазмі крові корінних жителів Франції [15].

В останні роки увага приділяється пошуку гаплотипів ангіотензиногену асоційованих з артеріальною гіпертензією [15, 25, 27, 39, 43, 48, 53, 54].

Значна увага приділяється дослідниками з'ясуванню зв'язку генетичного поліморфізму гену АПФ і схильності людини до артеріальної гіпертензії. Місцем розташування гену АПФ, в якому є 26 екзонів, являється локус 17q23 [20, 38]. У D-алелі цього гена у 16-ому інтроні відсутній фрагмент з 287 пар нуклеотидних залишків, а у I-алелі – присутній цей фрагмент. Пов'язаний з наявністю або відсутністю зазначеного фрагмента поліморфізм гена АПФ отримав назву I/D поліморфізму. Конкретна особа може бути за вказаним геном АПФ гомозиготою з генотипом II, гомозиготою з генотипом DD або гетерозиготою з генотипом ID. У пацієнтів з генотипом DD рівень АПФ у плазмі крові на 58% вищий, а з генотипом ID – на 31% вищий, ніж у осіб з генотипом II [3]. Через більшу активність АПФ у осіб, в генотипі яких присутній D-алель, інтенсивніше відбувається перетворення ангіотензину I на ангіотензин II. При цьому з генотипами DD і ID асоціюються з підвищенням рівня ангіотензину II у плазмі крові. Показано, що поліморфізм гена АПФ має клінічне значення, а вміст АПФ як у плазмі крові, так і у клітинах обумовлюється генетично [3].

З I/D поліморфізмом гена АПФ тісно пов'язана ефективність дії антигіпертензивних лікарсь-

ких засобів, що впливають на активність АПФ [5]. Зокрема, у пацієнтів з генотипом II антигіпертензивний ефект інгібіторів АПФ (наприклад, еналапріла малеату) найвиразніший, при цьому вони обумовлюють суттєве зменшення рівнів ангіотензину II та альдостерону; у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які мають генотип DD, регрес гіпертрофованого лівого шлуночка міокарду під впливом інгібіторів АПФ слабший; у пацієнтів з генотипом DD і хворобами нирок недіабетичної природи нефропотекторний ефект інгібіторів АПФ відсутній, хоча проявляється у пацієнтів з генотипами II та ID; у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю за умов стандартної терапії, яка включала інгібітори АПФ, дігексин, сечогінні засоби, смертність була вищою у осіб з генотипом DD порівняно з такими з генотипом II або ID, однак у випадку додаткового застосування  $\beta$ -адреноблокаторів смертність була меншою і не залежала від I/D поліморфізму гена АПФ хворих. Разом з тим у тих пацієнтів з атеросклерозом і факторами ризику цієї хвороби, в генотипі яких був D-алель гена АПФ, інгібітори АПФ обумовлювали краще відновлення порушеної ендотеліальної функції, ніж у тих – в генотипі яких був присутній тільки I-алель гена АПФ. З'ясування ролі I/D поліморфізму гена АПФ в ефективності антигіпертензивних засобів потребує подальшого вивчення.

Пошуку зв'язку між I/D-поліморфізмом гена АПФ і розвитком АГ присвячено багато досліджень, до проведення яких залучалися представники різних етнічних груп [12, 16, 21, 30, 31, 41]. Зокрема, наводяться дані про зв'язок між присутністю у генотипі D-алелю гена АПФ і палінням, вживанням алкоголю, надмірною масою тіла [55], розвитком АГ [20, 21, 56], про ризик ожиріння і підвищеного артеріального тиску в гомозигот з DD-генотипом [45]. Разом з тим є дослідження, в яких не виявлено зв'язку між I/D поліморфізмом гена АПФ і АГ [36].

В останні роки проводилися дослідження спрямовані на з'ясування можливості зв'язку між геном рецептора ангіотензину II тип 1 (AP1) і АГ. Активація AP1 ангіотензином II призводить до реалізації обумовлених цією сполукою ефектів в організмі: вазоконстрикції, посилення вивільнення норадреналіну та альдостерону наднирниковими залозами. Ген AP1 знаходиться у хромосомному локусі 3q21 – 3q25 [10].

Відомий 1166A/C поліморфізм у гені AP1. У осіб з генотипом CC за цим геном спостерігалася посилена вазоконстрикція [11, 24]; висловлюється думка, що це може бути обумовлено підвищеною чутливістю AP1 до ангіотензину II [47].

Виявлено позитивну асоціацію між 1166A/C та 153A/G поліморфізмами у гені AP1 та підвищеною жорсткістю (нерухомістю) стінки артерії [34]. Однак у дослідженнях з пошуку генетичної асоціації між 1166A/C поліморфізмом у гені AP1 та АГ не вдалося виявити зв'язку між ними [33, 40, 46]. Разом з тим при вивченні –535C/T поліморфізму у гені AP1 знайдено зв'язок між ним і схильністю до АГ серед афроамериканців, але не серед латиноамериканців. Зокрема, у афроамериканців ризик розвитку АГ був вищим у носіїв Т-алеля цього гена [23].

Важливим фактором у регуляції артеріального тиску крові є альдостерон, в утворенні якого бере участь альдостеронсинтаза. Її будова кодується геном *CYP11B2*, який локалізується у хромосомі з 8 пари. Відомий –344C/T поліморфізм у промоторній ділянці цього гена. Серед афроамериканців, в генотипі яких знаходився –344Т-алель гена *CYP11B2* був підвищеним ризик АГ, але цього не спостерігалося серед латиноамериканців [23]. В іншому дослідженні [18], в якому брали участь представники Кавказької популяції віком 65 років і старших, у гомозигот за –344С-алелем гена *CYP11B2* співвідношення альдостерону до реніну було нижчим, ніж у гомозигот за –344Т-алелем вказаного гена. Крім того у гомозигот за –344С-алелем, а також у гетерозигот систолічний тиск крові був меншим, ніж у гомозигот за –344Т-алелем, причому в останніх з віком систолічний тиск крові підвищувався, однак цього не спостерігалося у носіїв –344С-алелю. Мета-аналіз 458 наукових праць присвячених дослідженню зв'язку між –344С/Т поліморфізмом гена *CYP11B2* і АГ засвідчив, що у гомозигот за –344С-алелем менший ризик розвитку хвороби, ніж у гомозигот за –344Т-алелем [45]. Разом з тим нещодавно у двох китайських ізолятах було виявлено асоціацію між –344С-алелем гена *CYP11B2* і схильністю до АГ. Останнім часом вивчається зв'язок між поліморфізмом гена *CYP11B1*, який локалізується у хромосомі з 8 пари поруч з геном *CYP11B2* і кодує 11 $\beta$ -гідроксілазу, що забезпечує утворення кортизолу [28]. При цьому інтенсивність утворення альдостерона пов'язують з поліморфізмом гена *CYP11B1*.

Таким чином аналіз даних літератури свідчить на користь того, що есенціальна АГ є мультифакторіальним захворюванням, передумовою розвитку якого можуть бути генетичні поліморфізми в генах, що кодуєть білки спряжені з ренін-ангіотензин-альдостероновою системою, причому є підстава думати, що за умови одночасної присутності в генотипі декількох поліморфізмів імовірність розвитку АГ буде підвищуватися. Зважаю-

чи на клінічне значення цього феномену, він потребує подальшого вивчення.

**Література.** 1. *Бойцов С.А.* Десять лет поиска генетической основы гипертонической болезни: трудности и перспективы / С.А.Бойцов // Артериальная гипертензия – 2002. – Т. 8, № 5. – С. 4-9 2. *Бочков Н.П.* Клиническая Генетика / Н.П.Бочков // - М.: Геотар Мед, 2001. – 448 с. 3. *Визир В.А.* Генетическая детерминация как независимый фактор риска возникновения мозгового инсульта / В.А.Визир, А.Е.Березин / Укр. Мед. Час. – 2002. – Т. 29, № 3. – С. 31-40. 4. *Ганонг В.Ф.* Физиология людини. – Л.: БаК, 2002. – 784 с. 5. *Дрожжин А.П.* Основы клинической фармакокинетики / А. П. Дрожжин, В.Г.Кукес, Д.А.Сычев // Введение в молекулярную медицину. – М.: ОАО “Издательство “Медицина”, 2004. – С. 191 - 236 6. *Иллариошкин С.Н.* ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование / С.Н.Иллариошкин // М.: Медицинское информационное агенство, 2004. – 207 с. 7. *Иллариошкин С.Н.* ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии / С.Н.Иллариошкин, И.А.Иванова-Смоленская, Е.Д.Марокова // М.: Медицинское информационное агенство, 2002. – 591 с. 8. *Передерій В.Г.* Клінічні лекції з внутрішніх хвороб. Т. 1 / В.Г.Передерій, М.В.Ткач // Київ, «Манускрипт», - 1998. – 496 с. 9. *Фадеевко Г.Д.* // Курение как фактор риска развития сердечно-сосудистой патологии. Роль генетических факторов / Г.Д.Фадеевко, С.В.Виноградова / Серце і Судини. – 2006. – Т. 14, № 2. – С. 99 – 106. 10. *Шляхто Е.В.* Роль генетических факторов в ремоделировании сердечно-сосудистой системы при гипертонической болезни / Е.В.Шляхто, А.О.Конради // Артериальная гипертензия. – 2002. – Т.4, №3. – С. 1- 15. 11. *Amant C.* The angiotensin II type I receptor gene polymorphism is associated with coronary vasoconstriction / C.Amant, M.Hamon, C.Bauters [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. - 1997. - Vol.29. - P.486-490. 12. *Benjafield A. V.* No association of angiotensin-converting enzyme 2 gene (ACE2) polymorphisms with essential hypertension / A. V.Benjafield, W.Y.Wang, B.J.Morris //Am. J. Hypertens. - 2004. - Vol. 17. - P.624-628. 13. *Bozec E.* Arterial stiffness and angiotensinogen gene in hypertensive patients and mutant mice / E.Bozec, P.Lacolley, S.Bergaya [et al.] // J. Hypertens. - 2004. - Vol.22. - P.1299-1307. 14. *Brand E.* Evaluation of the angiotensinogen locus in human essential hypertension: a European study / E.Brand, N.Chatelain, B.Keavney [et al.]// Hypertension. - 1998. - Vol.31. - P.725-729. 15. *Brand E.* Detection of putative functional angiotensinogen (AGT) gene variants controlling plasma AGT levels by combi ncd segregation-linkage analysis / E.Brand, N.Chatelain, F.Paillard [et al.] // Eur. J. Hum. Genet. - 2002. - Vol. 10. P.715-723. 16. *Companioni Napoles O.* ACE I/D polymorphism study in a Cuban hypertensive population / Companioni Napoles O., Sautie Castellanos M., Leal L. [et al.] // Clin. Chim. Acta. - 2007. - Vol.378, NL: 1-2. - P.112-116. 17. *Caulfield M.* Genome-wide mapping of human loci for essential hypertension / Caulfield M., Munroe P., Pembroke J.[et al.] // Lancet. - 2003. - Vol. 361. - P.2118 -2123. 18. *Casiglia E.* C-344T polymorphism of the aldosterone synthase gene and blood pressure in the elderly: a population-based study / Casiglia E., Tikhonoff V., Mazza A. [et al.]// J. Hypertens. - 2005. - Vol. 23, № 11. - P.1991-1996. 19. *Dickson M.* Genetic basis of hypertension \ M.Dickson, C.Sigmund// Hypertension. - 2006. - Vol.48. - P.14-20. 20. *Di Pasquale P.* Cardiovascular effects of I/D angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in healthy subjects. Findings after follow-up of six years / Di P.Pasquale, S.Cannizzaro, S.Scalzo [et al.]// Acta. Cardiol. - 2005. - Vol. 60, № 4. - P.427-435. 21. *Espinell E.* Angiotensin-converting enzyme i/d polymorphism in patients with malignant hypertension / E.Espinell, J.L.Tovar, J. Borrellas [et al.]// J. Clin. Hypertens. - 2005. - Vol.1.7, № 1. - P.11-15. 22. *Felder R.A.* G protein-coupled receptor kinase 4 gene variants in human essential hypertension / R.A.Felder, H.Sanada, J.Xu [et al.]// Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. - 2002. - Vol.99. - P.3872-3877. 23. *Henderson S.O.* Multiple Polymorphisms in the renin-angiotensin-aldosterone system (ACE, CYP 11 B2, AGTR 1) and their contribution to hypertension in African Americans and Latinos in the multiethnic cohort / S.O.Henderson, C.A.Haiman, W. Mack // Am. J. Med. Sci. - 2004. - Vol.328, № 5. - P.266-273. 24. *Henrion P.* The angiotensin II type I receptor gene polymorphism is associated with increased vascular reactivity in the human mammary artery in vitro / P.Henrion, C.Amant, J.Benessiano [et al.]// J. Vasc. Res. - 1998. - Vol.35. - P.356-362.

25. *Gu C.* Haplotype association analysis of AGT variants with hypertension-related traits: the HyperGEN study / C. Gu, Y.P. Chang, S.C. Hunt [et al.] // *Hum. Hered.* - 2005. - Vol. 60. - P. 164-176. 26. *Jain S.* A single-nucleotide polymorphism in human angiotensinogen gene is associated with essential hypertension and affects glucocorticoid induced promoter activity / S. Jain, Y. Li, S. Patil [et al.] // *J. Mol. Med.* - 2005. - Vol. 83. - P. 121-131. 27. *Jeunemaitre X.* Haplotypes of angiotensinogen in essential hypertension / X. Jeunemaitre, L. Inoue, C. Williams [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* - 1997. - Vol. 60. - P. 1448-1460. 28. *Imrie H.* Association between aldosterone production and variation in the 11beta-hydroxylase (CYP11B1) gene / H. Imrie, M. Freel, B.M. Mayosi [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2006. - Vol. 91, № 12. - P. 5051-5056. 29. *Inoue I.* A mutation of angiotensinogen in patient with preeclampsia leads to altered kinetics of the renin-angiotensin system / I. Inoue, A. Rohrwasser, C. Helin [et al.] // *J. Biol. Chem.* - 1995. - Vol. 270. - P. 11430-11436. 30. *Islam M.S.* Polymorphism of the angiotensin-converting enzyme (ACE) and angiotensinogen (AGT) genes and their associations with blood pressure and carotid artery intima media thickness among healthy Finnish young adults—the Cardiovascular Risk in Young Finns Study / M.S. Islam, T. Lehtimäki, M. Juonala [et al.] // *Atherosclerosis.* - 2006. - Vol. 188, № 2. - P. 316-322. 31. *Ismail M.* Association between the angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and essential hypertension in young Pakistani patients / M. Ismail, N. Akhtar, M. Nasir [et al.] // *J. Biochem. Mol. Biol.* - 2004. - Vol. 37, № 5. - P. 552-555. 32. *Kearney PM.* Global burden of hypertension: analysis of worldwide data / P.M. Kearney, M. Whelton, K. Reynolds [et al.] // *Lancet.* - 2005. - Vol. 365. - P. 217-223. 33. *Kikuya M.* A/C1166 gene polymorphism of the angiotensin II type 1 receptor (AT1) and ambulatory blood pressure: the Ohasama Study / M. Kikuya, K. Sugimoto, T. Katsuya [et al.] // *Hypertens. Res.* - 2003. - Vol. 26, № 2. - P. 141-145. 34. *Lajemi M.* Angiotensin II type I receptor 153 A/G and 1166A/C gene polymorphism and increase in aortic stiffness with age in hypertensive subjects / M. Lajemi, C. Labat, S. Jautier [et al.] // *J. Hypertens.* - 2001. - Vol. 19. - P. 407-413. 35. *Lalouel J. M.* Development of genetic hypotheses in essential hypertension / J. M. Lalouel, A. Rohrwasser // *J. Hum. Genet.* - 2001. - Vol. 46. - P. 299-306. 36. *Mondry A.* Polymorphisms of the insertion / deletion ACE and M235T AGT genes and hypertension: surprising new findings and meta-analysis of data / A. Mondry, M. Loh, P. Liu, A. L. Zhu [et al.] // *BMC Nephrol.* - 2005. - Vol. 6. - P. 1. 37. *Morgan T.* Angiotensinogen T235 expression is elevated in decidual spiral arteries / T. Morgan, C. Craven, L. Nelson [et al.] // *J. Clin. Invest.* - 1997. - Vol. 100. - P. 1406-1415. 38. *Muthumala A.* Angiotensin-converting enzyme genotype interacts with systolic blood pressure to determine coronary heart disease risk in healthy middle-aged men / A. Muthumala, H. Montgomery, J. Palmen [et al.] // *Hypert.* - 2007. - Vol. 50, № 2. - P. 348-353. 39. *Nakajima T.* Nucleotide diversity and haplotype structure of the human angiotensinogen gene in two populations / T. Nakajima, L. B. Jorde, T. Ishigami [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* - 2002. - Vol. 7. - P. 108-123. 40. *Ono K.* Lack of association between angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism and hypertension in Japanese / K. Ono, T. Mannami, S. Baba [et al.] // *Hypert. Res.* - 2003. - Vol. 26, № 2. - P. 131-134. 41. *Poch E.* Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin system and essential hypertension / E. Poch, A. de La Sierra, D. Gonzalez-Nunez [et al.] // *Med. Clin.* - 2002. - Vol. 118, № 15. - P. 575-579. 42. *Rao D. C.* A genome-wide affected sibpair linkage analysis of hypertension: the HyperGEN network / D. C. Rao, M. A. Province, M. F. Leppert [et al.] // *Am. J. Hypertens.* - 2003. - Vol. 16. - P. 148-150. 43. *Schmidt H.* Angiotensinogen promoter B-haplotype associated with cerebral small vessel disease basal transcriptional activity / H. Schmidt, Y. S. Aulchenko, N. Schweighofer [et al.] // *Stroke.* - 2004. - Vol. 35. - P. 2592-2597. 44. *Sethi A.* Angiotensinogen gene polymorphism, plasma angiotensinogen and risk of hypertension and ischemic heart disease: a meta-analysis / A. Sethi, B. G. Nordestgaard, A. Tybjaerg-Hansen [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* - 2003. - Vol. 23. - P. 1269-1275. 45. *Sookoian S.* Association of the C<sup>344</sup>T aldosterone synthase gene variant with essential hypertension: a meta-analysis / S. Sookoian, T. F. Gianotti, C. D. Gonzalez // *J. Hypertens.* - 2007. - Vol. 25, № 1. - P. 5-13. 46. *Strazzullo P.* Genetic variation in the renin-angiotensin system and abdominal adiposity in men: the Olivetti Prospective

Heart Study / P. Strazzullo, R. Iacone, L. Iacoviello [et al.] // *Ann. Intern. Med.* - 2003. - Vol. 138, № 1. - P. 17-23. 47. *Sun B.* Polymorphisms of renin-angiotensin system in essential hypertension in Chinese Tibetans / B. Sun, T. Dronma, W. J. QM [et al.] // *Biomed. Environ. Sci.* - 2004. - Vol. 17. - P. 2092-216. 48. *Tsai C. T.* Angiotensinogen gene haplotype and hypertension: interaction with ACE gene I allele / C. T. Tsai, D. Fallin, F. T. Chiang [et al.] // *Hypertension.* - 2003. - Vol. 41. - P. 9-15. 49. *Unger T.* The angiotensin type 2 receptor: variations on an enigmatic theme / Unger T. // *J. Hypertens.* - 1999. - Vol. 17. - P. 1775-1786. 50. *Vasku A.* An association of BMI with A(-6)G, M23 5T and T174M polymorphisms in angiotensinogen gene in essential hypertension / A. Vasku, M. Soucek, S. Tschoplova [et al.] // *J. Hum. Hypertens.* - 2002. - Vol. 16. - P. 427-430. 51. *Walker W. G.* Relation between blood pressure and renin, renin substrate, angiotensin II, aldosterone and urinary sodium and potassium in 574 ambulatory subjects / W. G. Walker, P. K. Whelton, H. Saito [et al.] // *Hypertension.* - 1997. - Vol. 1. - P. 287-291. 52. *Zhao Y.* Role of C/A polymorphism at -20 on the expression of human angiotensinogen gene / Y. Zhao, J. Zhou, C. S. Narayanan [et al.] // *Hypertens.* - 1999. - Vol. 33. - P. 108-115. 53. *Zhu X.* Association between hypertension and genes in the renin-angiotensin system / X. Zhu, Y. P. Chang, D. Yan [et al.] // *Hypertension.* - 2003. - Vol. 41. - P. 1027-1034. 54. *Zhu X.* Linkage disequilibrium and haplotype diversity in the genes of the renin-angiotensin system: findings from the family blood pressure program / X. Zhu, D. Yan, R. S. Cooper [et al.] // *Genome. Res.* - 2003. - Vol. 13. - P. 173-181. 55. *Xu Q.* Interaction and relationship between angiotensin converting enzyme gene and environmental predisposing to essential hypertension in Mongolian population of China / Q. Xu, Y. H. Wang, W. Tong [et al.] // *Biomed. Environ. Sci.* - 2004. - Vol. 17. - P. 177-186. 56. *Yamagishi K.* Aldosterone synthase gene T-344C polymorphism, sodium and blood pressure in a free-living population: a community-based study / K. Yamagishi, T. Tanigawa, R. Cui [et al.] // *Hypertens. Res.* - 2007. - Vol. 30. - P. 497-502.

#### ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ФАКТОР В ПАТОГЕНЕЗЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

И. С. Чекман, Д. А. Романенко

**Резюме.** В данной статье авторами представлены современные взгляды на роль генетических факторов в возникновении и развитии артериальной гипертензии. Проведенный анализ литературных данных отечественных и зарубежных авторов указывает на то, что артериальная гипертензия является мультифакторным заболеванием, причиной которого может быть полиморфизм в генах, кодирующих белки сопряженные с ренин-ангиотензин-альдостероновой системой.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, гены, полиморфизм.

#### GENETIC FACTOR IN THE PATHOGENESIS OF ARTERIAL HYPERTENSION

I. S. Chekman, D. A. Romanenko

**Abstract.** In this article authors give up-to-date views of the role of genetic factors in appearance and development of arterial hypertension. Analysis of literature data of domestic and foreign authors' points to the fact, that arterial hypertension is multifactor disease caused by polymorphism of genes that codes proteins associated with renin-angiotensin-aldosterone system.

**Key words:** arterial hypertension, renin-angiotensin-aldosterone system, genes, polymorphism.

O.O. Bohomolets National Medical University (Kyiv)  
R. Ye. Kavetskyi Institute of Experimental Pathology,  
Oncology and Radiobiology (Kyiv)

*Clin. and experim. pathol.* - 2009. - Vol. 8, № 3. - P. 137-142.

Надійшла до редакції 20.09.2009

Рецензент – проф. І. А. Плевш

© І. С. Чекман, Д. О. Романенко, 2009

УДК 016: 616.12(091)

**В. П. Пішак**  
**І. А. Плеш**Буковинський державний медичний  
університет, м. Чернівці**ПРОФЕСОР І. К. ВЛАДКОВСЬКИЙ –  
ВЧЕНИЙ, ПЕДАГОГ, ЛІКАР, ВЕЛИКА  
ОСОБИСТІТЬ****Ключові слова:** Владковський І.К.,  
життя, наукова діяльність,  
кардіологія.**Резюме.** Подано життєвий та творчий шлях непересічного  
вченого, педагога, лікаря-кардіолога, професора Ігоря Костянти-  
новича Владковського, завідувача кафедри пропедевтики внутрі-  
шніх хвороб Чернівецького медичного інституту (Буковинського  
державного медичного університету).

21 серпня 2009 року виповнилось 85 років від дня народження Ігоря Костянтиновича Владковського - видатного терапевта, кардіолога, невропатолога, доктора медичних наук, професора.

Ігор Костянтинович народився в м. Хотин Чернівецької області. У родині майбутнього професора були інженери, художники, військові, шляхетна аристократія, учасники Хотинського повстання, учасники першої світової війни. Головними критеріями в сім'ї були праця і порядність, активна позиція і принциповість, духовність і душевність.

Велике значення для формування майбутнього вченого відіграли шкільні роки, що пройшли в Хотинському ліцеї. Багатонаціональний Хотинський край, що гостинно прийняв українців, росіян, євреїв, румунів, поляків, традиції Буковини – все це призвело до володіння багатьма мовами, отримання енциклопедичної освіти, фізичного гарту.

У 1944–1945 рр. – учасник Великої Вітчизняної війни, нагороджений трьома бойовими медалями. Буремні роки німецько-фашистської окупації завершилися у 1944 році поверненням ліцеїста І. К. Владковського з радянським паспортом на Батьківщину і вступом до лав радянської армії. Пройшовши через всі страждання і випробовування воєнних років у нього виникло гостре бажання допомогати людям, що зумовило вибір майбутньої професії і вступ до медичного інституту.



1950 року закінчив Чернівецький медичний інститут. Впродовж 1950–1953 рр. навчався в клінічній ординатурі цього ж інституту, а з 1953р. працював старшим лаборантом кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб.

На обдарованого, енергійного, прин-

ципового юнака, одержимого наукою, звернув увагу професор С. М. Савенко. Саме завдяки йому І. К. Владковський розпочав свій науковий шлях.

У 1957 р. захистив кандидатську дисертацію на тему: “Неврологічна симптоматика гіпертонічної хвороби і деякі питання патогенезу гіпертонічного інсульту”. Докторська дисертація була захищена в 1971 р. на тему: “До патогенезу деяких нервових і ендокринних порушень при церебро-кардіальній формі гіпертонічної хвороби в період, неускладнений гострими порушеннями мозкового і коронарного кровообігу”.

В 1978 році І. К. Владковський отримав вчене звання професора. Працював завідувачем кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб упродовж 1979-1991рр., професором кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб у 1991–1993рр., з 1994 р. по 2008 р. – професором кафедри госпітальної терапії № 2 та ЛФК, у подальшому – кафедри кардіології та функціональної діагностики. З 2008 року на заслуженому відпочинку.

Професор І. К. Владковський у своїх наукових працях описав ранню неврологічну симптоматику гіпертонічної хвороби і висунув гіпотезу, яка була підтверджена в світовій літературі, щодо існування в людей спеціалізованих мозкових центрів, які активно регулюють церебральний кровообіг. Уперше в світовій літературі ним була описана дисфункція кортико-ретикуло-гіпоталамо-лімбічної системи у хворих на гіпертонічну хворобу. Одним із напрямків його наукових досліджень стало поглиблене вивчення ролі порушення волюморегулювальної функції нирок у генезі змін центральної і регіонарної гемодинаміки, дисбалансу пресорних і депресорних гормонів, біологічно активних речовин у патогенезі гіпертонічної хвороби, ішемічної хвороби серця (гострий інфаркт міокарда), кліматеричного неврозу.

З першого дня обрання на посаду завідувача кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Ігор Костянтинович із великим натхненням почав ре-



алізувати свої наукові мрії. На той час Чернівецький медичний інститут мав суттєві напрацювання теоретичних кафедр патологічної фізіології (зав. д.мед.н., професор Б.А.Пахмурний) та фармакології (зав. д.мед.н., професор Ю.І.Іванов) з проблем водно-сольового обміну, функціональної активності нирок, констеляції натрійуретичних факторів (гормонів), що дало підстави зрілому вченому визначитись у клініці з теоретичними надбаннями цих шкіл. Ігор Костянтинович розробив методику клініко-експериментальних досліджень. Уперше в Чернівецькому медичному інституті проведені клінічні дослідження такого спрямування серед пацієнтів кардіологічних груп – хворих на гіпертонічну хворобу та ішемічну хворобу серця. На кінець 70-х, початок 80-х років минулого століття сформувалися творчі групи колективів кафедр пропедевтики внутрішніх хвороб, патфізіології та фармакології, медичної хімії. Під керівництвом професора І.К.Владковського успішно захищені три п'ятирічні планові НДР клінічно-експериментального спрямування. Із фрагментів планових НДР відповідальними виконавцями заплановані та виконані 3 кандидатські (Н.І.Довганюк, І.А.Плеш, О.С.Полянська) та 2 докторські (М.В.Шаплавський, І.А.Плеш) дисертації.

Особливою турботою І.К.Владковського завжди було дбайливе ставлення до хворого, його близьких, студентів, лікарів-інтернів і співробітників.

Творчі досягнення Ігоря Костянтиновича Владковського відтворені в більш чим 170 наукових працях. Він є автором 5 винаходів, 32 раціоналізаторських пропозицій. Під його керівництвом виконані 4 кандидатських та 2 докторські дисертації. Різнобічна наукова діяльність І.К.Владковського відзначена урядовими нагородами: його нагороджено знаком "Відмінник вищої школи", медаллю "Ветеран праці", медаллю С.П.Боткіна, почесним знаком "Медицина Буковини". Ігор Костянтинович – лауреат премії ім. В.Залозецького.

Творча співпраця І. К. Владковського пов'язана з діяльністю багатьох вчених-медиків-професорів С.М.Савенка, Н.М.Шинкермана, Я.Д.Кіршенблата, Г.Т.Піська, Я.П.Склярова, О.О.Волощука. Успішною була співпраця з всесвітньовідомими ученими колишнього Радянського Союзу та України: Ф.І.Комаровим, П.Л.Шупиком, В.Д.Братусем, В.Х.Анестіаді, Є.Р.Цитрицьким, Д.Д.Зербіно та ін.

Професор І.К.Владковський виховував медичну молодь на засадах високого професіоналізму, патріотизму, християнської моралі, віри в майбутнє. Принциповість, вимогливість до себе та колег, наукова творчість, чітка життєва позиція, талант лікаря і педагога завжди були притаманні І. К. Владковському.

Глибока віра в Бога, принципи християнської моралі для відомого вченого, лікаря, викладача завжди були незаперечно вищими порівняно з можливостями кар'єрного зростання та роботи на керівних посадах. Захистивши докторську дисертацію і отримавши вчене звання професора, довгі роки залишався на посаді асистента кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб. Все своє життя він залишався безпартійною людиною, з активною позицією, вірною своїм принципам, ідеалам, великим патріотом Буковинського краю.

Професор І. К. Владковський велику увагу приділяє лікувально-консультативній роботі та підвищенню кваліфікації практичних лікарів. Зустрічаючи свій ювілей, корифей Чернівецької терапевтичної та кардіологічної школи - професор І.К. Владковський продовжує реалізовувати свої наукові ідеї та досягнення. Його висока працездатність, чесність та безкорисність, відданість справі медичної науки є прикладом для наступних поколінь.

Слід відзначити, що впродовж активного наукового життя Ігор Костянтинович не зраджував ні на хвилину "великій науці". Його частіше від інших бачили у читальному залі бібліотеки, він ґрунтовно готувався до лекцій, використовуючи сучасний матеріал, постійно проводив творчий пошук не тільки за темою кафедральної НДР але й за іншими проблемами. Особливу увагу приділяв вчений глобальним проблемам патофізіології кровоплину, регуляції центральної та регіонарної гемодинаміки, функціональній активності нирок, змінам гормонального та гуморального профілю в здорових і в хворих на кардіологічну та нефрологічну патологію.

Ігор Костянтинович завжди був правою рукою Голови апробаційної комісії інституту (академії, університету). Він ґрунтовно готувався до апробацій дисертаційних робіт молодих вчених, часто не погоджувався з сприйняттям дисертації "на ура!". Його рецензії були принципові, справедливі, вимогливі, за що йому були вдячні керівники та дисертанти.

Натхненно і творчо по сьогоднішній день працює над великою домашньою науковою літературою істинний вчений за покликанням. Великий працелюб науки, нескінченної духовної віри в Божу Благодать він і сьогодні серед колективу університету з новими науковими ідеями.

Ректорат, вчена громада колективу БДМУ, колективи кафедр з якими працював Ігор Костянтинович, вихованці (учні), вдячні хворі вітають професора І.К. Владковського з 85-річчям, зичать йому міцного здоров'я, родинного та сімейного тепла і щастя, довголіття та Божого благословіння.

---

---

**ПРОФЕССОР И.К. ВЛАДКОВСКИЙ - УЧНЫЙ,  
ПЕДАГОГ, ВРАЧ, ВЫДАЮЩАЯСЯ ЛИЧНОСТЬ**

*В. П. Пишак, И. А. Пlesh*

**Резюме.** Описан жизненный и творческий путь известного ученого, кардиолога, профессора Игоря Константиновича Владковского, заведующего кафедры пропедевтики внутренних болезней Черновицкого медицинского института (Буковинского государственного медицинского университета).

**Ключевые слова:** Владковский И.К., жизнь, научная деятельность, кардиология.

**PROFESSOR I.K.VLADKOVSKY – SCIENTIST,  
TEACHER, DOCTOR, EMINENT PERSONALITY**

*V. P. Pishak, I. A. Plesh*

**Abstract.** Life road and creative activity of an ordinary scientist, teacher, cardiologist, professor I.K. Vladkovsky, the head of the department of propedeutics of internal diseases of Chernivtsi Medical Institute (Bukovinian State Medical University) is described in the article.

**Key words:** I. K. Vladkovsky, life, scientific activity, cardiology.

**Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)**

*Clin. and experim. pathol. - 2009. - Vol.8, №3. - P.143-145.*

*Надійшла до редакції 20.09.2009*

*© В. П. Пишак, І. А. Пlesh, 2009*

---

УДК 016:616.24.-002.5(091)

**В. І. Сливка, В. О. Степаненко,  
Б. І. Квасницький,  
В. П. Шаповалов**

Буковинський державний медичний  
університет, м. Чернівці

**Ключові слова:** Клочкова Л.С.,  
життя, творчість, науковий  
заробок, туберкульоз.

## ПРОФЕСОР КЛОЧКОВА ЛЮДМИЛА СЕМЕНІВНА – ФУНДАТОР ФТИЗИАТРІЇ НА БУКОВИНІ

**Резюме.** Висвітлено життєвий та творчий шлях завідувача  
кафедри туберкульозу Л.С.Клочкової.

Людмила Семенівна Клочкова народилася у м. Харкові в 1923 році в сім'ї службовців. Після закінчення середньої школи в 1941 році поступила на 1 курс Харківського медичного інституту, який закінчила з відзнакою у 1946 році й отримала диплом лікаря. Її залишають у річній асистентурі з фармакології, після закінчення якої працює викладачем на кафедрі фармакології. У 1950 році поступає в клінічну ординатуру на кафедру терапії. Після закінчення клінічної ординатури у 1953 році направлена на роботу в Чернівецький медичний інститут. У 1960 році обрана доцентом курсу туберкульозу, з 1969 року – завідувач кафедри туберкульозу.

Докторську дисертацію на тему «Функциональное состояние почек у больных туберкулезом» захистила у 1967 році. У 1969 році їй присуджено вчене звання професора. Очоловувала кафедру туберкульозу до 1984 року.

Науковим напрямком роботи Людмили Семенівни та всього колективу кафедри було вивчення обмінних процесів у хворих на туберкульоз за умов застосування антимікобактеріальної терапії. Її перу належать 64 наукові праці, під її керівництвом захищено 6 кандидатських дисертацій. Дослідження Л. С. Клочкової та її учнів мали не тільки теоретичне пізнання, а й фундаментальне значення – вони відкрили широку дорогу для впровадження в практику нових, більш ефективних та раціональних методів введення протитуберкульозних препаратів хворим на туберкульоз. З метою зменшення гепатотоксичної дії рифампіцину на кафедрі було розроблено методику розчинення препарату в гемодезі і введення його інтратрахеальними заливками або у вигляді аерозолі. Розроблена методика внутрішньо-органного електрофорезу антимікобактеріальних препаратів в організм хворого дозво-



ля підвищити концентрацію їх у вогнищі патологічного процесу.

Велику роботу колектив кафедри проводив по підготовці лікарів на місцевій базі – важлива ланка в підвищенні кваліфікації лікарських кадрів і розвитку спеціалізованої медичної допомоги в Чернівецькій області. Факультет підвищення кваліфікації відіграв вирішальну роль в удосконаленні знань фтизіатрів з рентгенології, бронхології, пульмонології, онкології, кардіології тощо.

За активну і плідну наукову, практичну та суспільну працю професор Клочкова Л.С. була нагороджена орденом Трудового Червоного Прапора, медалями «За доблесний труд», «Ветеран труда», знаком «Відмінник охорони здоров'я».

Людмила Семенівна була чуйною людиною, висококваліфікованим педагогом та фахівцем в галузі фтизіатрії. Серед професорсько-викладацького складу, студентів та співробітників протитуберкульозних закладів користувалась заслуженим авторитетом.

Клочкова Л.С. назавжди залишиться в пам'яті поколінь як принциповий висококваліфікований учитель, як лікар з великої літери, висококультурна, грамотна, ерудована, інтелігентна людина, мила, добра жінка.

### ПРОФЕСОР КЛОЧКОВА ЛЮДМИЛА СЕМЕНІВНА – ФУНДАТОР ФТИЗИАТРІЇ НА БУКОВИНІ

**В. І. Сливка, В. А. Степаненко,  
Б. І. Квасницький, В. П. Шаповалов**

**Резюме.** Освітлен життєвий та творчий шлях завідувача кафедрою туберкульозу Л.С.Клочкової.

**Ключевые слова:** Клочкова Л.С., жизнь, творчество, научные достижения, туберкулез.

### PROFESSOR KLOCHKOVA LIUDMYLA SEMENIVNA – THE FOUNDER OF THE PHTHISIOLOGY IN BUKOVYNA

**V. I. Sliyka, V. A. Stepanenko, B. I. Kvasnytsky, V. P. Shapovalov**

**Abstract.** The article deals with the life and creative activity of the head of Tuberculosis Department.

**Key words:** Klochkova L.S., life road, creative activity, scientific activity, tuberculosis.

**Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)**

*Clin. and experim. pathol.* - 2009. - Vol.8, №3. - P.146-146.

Надійшла до редакції 20.09.2009

© В.І.Сливка, В.О.Степаненко, Б.І.Квасницький, В.П.Шаповалов, 2009

УДК 616.9 (091)

**А. М. Сокол**Буковинський державний медичний  
університет, м. Чернівці**МИХАЙЛОВА АЗА МИХАЙЛІВНА –  
ЗАВІДУВАЧ КАФЕДРИ ІНФЕКЦІЙНИХ  
ХВОРОБ ЧЕРНІВЕЦЬКОГО МЕДИЧНОГО  
ІНСТИТУТУ В 1969 – 1979 РР.****Ключові слова:** Михайлова А.М.,  
життя, інфекційні хвороби,  
творчість.**Резюме.** Висвітлено життєвий та творчий шлях багаторічної  
завідувачки кафедри інфекційних хвороб (1969-1979).

Життя Ази Михайлівни складне, цікаве і повчальне. Уродженка Мадриду, в 1937 році під час громадянської війни в Іспанії, в 5-річному віці вона була вивезена в Радянський Союз із групою дітей, які на війні втратили батьків. Виховувалась у родині військового льотчика М. І. Михайлова.

У 1955 році А. М. Михайлова з відзнакою закінчила Одеський медичний інститут і була зарахована до аспірантури при кафедрі дитячих інфекцій, після закінчення якої з 1958 року працювала асистентом цієї кафедри. У 1960 році захистила кандидатську дисертацію на тему: “Вивчення біоелектричної активності головного мозку в дітей, хворих на туберкульозний менінгіт”. У 1967 році обрана на посаду доцента кафедри інфекційних хвороб ОДМУ, а в 1969 за конкурсом обрана на посаду завідувача кафедри інфекційних хвороб Чернівецького медичного інституту, яку очолювала впродовж 10 років.

На посаду завідувачки кафедрою Аза Михайлівна прийшла як досвідчений інфекціоніст-педіатр, досконало знаючи такі поширені хвороби як дифтерія, скарлатина, поліомієліт, кір, черевний тиф, правець тощо, завдяки безпосередній роботі з хворими дітьми, допитливості, наполегливості і цілеспрямованості в оволодінні премудростями лікарської діяльності. Ці риси проявлялися і на посаді керівника клінічною кафедрою. Вона забезпечувала не тільки

систематичну консультативну роботу в базовому інфекційному відділенні, а й виїжджала у найвіддаленіші райони області для надання невідкладної допомоги хворим як обласний інфекціоніст.

У Чернівцях Аза Михайлівна завершила набір матеріалу для докторської дисертації

на тему: “Клінічні прояви і механізми розвитку вегетативно-судинних розладів при інфекційному гепатиті”, яку успішно захистила в 1971 році.

За цей час під її керівництвом виконали кандидатські дисертації Н. А. Богачик, Я. В. Венгловська, Г. П. Коровін, Г. А. Носова. Завдяки її старанням кафедра була оснащена найсучаснішими полікардіографом та електроенцефалографом, що сприяло розширенню і поглибленню наукових досліджень у клініці.

Повернувшись в Одеський медінститут, понад 20 років А. М. Михайлова завідувала кафедрою дитячих інфекцій, а з 2000 року працює професором цієї кафедри, щедро передає наукові знання і багатий клінічний досвід студентам і лікарям.

У науково-педагогічному доробку А. М. Михайлової перший підручник “Дитячі інфекційні хвороби” (у співавторстві з С.О. Крамаревим), виданий державною мовою (1998 р.), 10 монографій, три розділи у багатотомному виданні “Медицина дитинства”, 6 патентів на винаходи, понад 300 друкованих робіт (86 з них опубліковані під час роботи в Чернівецькому медінституті).

У 1996 році професору А. М. Михайлової присвоєно почесне звання заслужений діяч науки і техніки України. У 2000 році Біографічним товариством Кембріджського університету вона обрана “Жінкою 2000 року” за науковий внесок у медицину, нагороджена грамотою й іменною срібною медаллю. У цьому ж році обрана членом Ради Американського Біографічного інституту.

Аза Михайлівна постійно цікавиться життям кафедри інфекційних хвороб та епідеміології і Буковинського державного медичного університету в цілому з теплотою згадуючи 10-річну роботу як найбільш світлу сторінку свого життя.

**Сокол А.М. – професор кафедри  
інфекційних хвороб та епідеміології БДМУ,  
заслужений лікар України**



© А. М. Сокол, 2009

**МИХАЙЛОВА АЗА МИХАЙЛОВНА –  
ЗАВЕДУЮЩАЯ КАФЕДРОЙ ИНФЕКЦИОННЫХ  
БОЛЕЗНЕЙ ЧЕРНОВИЦКОГО МЕДИЦИНСКОГО  
ИНСТИТУТА В 1969 – 1979 ГГ**

*А. Н. Сокол*

**Резюме.** Осветлен жизненный и творческий путь многолетней заведующей кафедрой инфекционных болезней (1969-1979).

**Ключовые слова:** Михайлова А.М., жизнь, инфекционные болезни, творчество.

**MYKHAILOVA AZA MYKHAILIVNA – THE HEAD  
OF THE DEPARTMENT OF INFECTIOUS DISEASES  
OF CHERNIVTSI MEDICAL INSTITUTE (1969-1979)**

*A. M. Sokol*

**Abstract.** The article deals with the life road and creative activity of long-term head of the Department of Infectious Diseases.

**Key words:** Mykhailova Aza Mykhailivna, life, infectious diseases, creative work

**Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)**

*Clin. and experim. pathol.- 2009.- Vol.8, №3.-P.147-148.*

*Надійшла до редакції 20.09.2009*

*© А. М. Сокол, 2009*

УДК 016:616-092(091)

**Т. В. Сорокман**Буковинський державний медичний  
університет, м. Чернівці**ВЧЕНИЙ, ПЕДАГОГ, ОРГАНІЗАТОР  
ТЕРЕНТІЙ КИРИЛОВИЧ НАБУХОТНИЙ****Ключові слова.** Т. К. Набухотний,  
педіатрія, життєвий шлях,  
наукова діяльність.**Резюме.** Висвітлено життєвий та науковий шлях завідувача  
кафедри дитячих хвороб №1 (1974-1986 р. р.)

Терентій Кирилович Набухотний – відомий вчений, організатор наукової школи з нутриціології, неонатології, перинатальної ендокринології, наслідків ураження малими дозами іонізуючого випромінювання. Звивисті, загадкові, непередбачувані, тернисті стежини долі. Вони різні у кожного.

Терентій Кирилович Набухотний народився 15.04.1940 р. у с. Люхча Сарненського району Рівненської області. У 1964 р. закінчив Чернівецький медичний інститут. У 1968р. – аспірантуру на кафедрі дитячих хвороб Українського інституту вдосконалення лікарів (м. Харків), де до 1973р. працював асистентом.

Молодого асистента зацікавила проблема гострих вірусних хвороб. І Т. К. Набухотний поставив мету: всі сили покласти на дослідження. Розроблені методи обстеження, план раціональної терапії. Але цього було мало для допитливого Терентія Кириловича. Попереду дослідження, які допомогли фахівцеві простежити як починається хвороба, як поширюється, як одна стадія переходить в іншу, що сприяє розвитку ускладнень. Копітка робота дала свої результати. У 1970р. захистив кандидатську, а в 1977р. – докторську дисертації. Доцент з 1974р., професор з 1979р.

Очолити кафедру педіатрії №1 педіатричного факультету Чернівецького медичного інституту у 1980 році, Т. К. Набухотний започатковує новий напрямок наукових досліджень – ефекти-

вних молочно-кислих продуктів харчування для здорових дітей, їх застосування при різних патологічних станах. Під його керівництвом було розроблено адаптовані молочнокислі продукти, ефективність яких була досліджена в 5 кандидатських дисертаціях співробітників кафедри при стафілококових, кишкових

інфекціях, анеміях, гіпотрофії в дітей, що пізніше було узагальнено в монографії.

Наукові напрямки досліджень професора Т. К. Набухотного присвячені як проблемам розробки технології виготовлення молочнокислих сумішей, збагачених захисними факторами для харчування здорових і хворих дітей, так і патогенезу, клініці і лікуванню захворювань сечовивідних шляхів у дітей.

З 1986 року, у зв'язку з закриттям педіатричного факультету в Чернівецькому медичному інституті, Т. К. Набухотний переводиться в Запорізький державний медичний інститут, де очолює колектив кафедри педіатрії №1. У цей час започатковується новий науковий напрямок – перинатальна ендокринологія. Під керівництвом Терентія Кириловича проводяться експериментальні дослідження, вивчається гормональний склад материнського молока, дотація материнських гормонів у ранньому неонатальному періоді в нормі та при різних патологічних станах, стан адаптаційних механізмів плода та новонародженого.

Важливим та відповідальним періодом у житті Т. К. Набухотного були 1986-1996 рр., коли за наказом МОЗ України, в зв'язку з аварією на Чорнобильській АЕС, він був призначений відповідальним за розробку актуальної проблеми - медико-біологічних наслідків радіаційного впливу на організм дитини в ранній післяаварійний період. Спочатку колектив співробітників кафедри педіатрії №1 Запорізького медичного інституту, а з 2002 року – кафедри педіатрії Вінницького медичного інституту, яку згодом очолив Терентій Кирилович, разом із пересувною лабораторією «Сасакава-Чорнобиль» проводив спостереження за станом здоров'я дитячого населення, яке проживало на забруднених радіонуклідами територіях.

Проведені дослідження показали, що ефективним і перспективним методом зниження рівня радіонуклідів в організмі є використання природних сорбентів (пектинові речовини, харчові волокна, висівки). У лабораторії профілактики внутрішнього опромінення ВНЦРМ АН Росії суміс-



© Т. В. Сорокман, 2009



но з Київським технологічним інститутом харчової промисловості та колективом кафедри була розроблена технологія отримання пектин-вітамінного препарату із відходів переробки цитрусових, який використовувався в харчовому раціоні потерпілих від радіаційної катастрофи дітей.

Являючись пристрасним поборником профілактичного напрямку охорони здоров'я, Т. К. Набухотний віддає багато сил та енергії ствердженню здорового способу життя, збереженню здоров'я здорових дітей і попередженню захворювань. Обсяг його діяльності в цьому напрямку дуже широкий – від організації та проведення пропаганди серед населення здорового способу життя та поведінки, до диспансерного обслуговування різних груп населення, ствердженню навиків до фізичної культури та спорту, культури харчування, дотримання правильного режиму праці та відпочинку.

Основою творчого зростання лікарів Т. К. Набухотний бачить не тільки у впровадженні в практику охорони здоров'я останніх новітніх досягнень науки і техніки, але і в широкій участі лікарів у наукових дослідженнях, які тісно пов'язуються з їх щоденною практичною діяльністю, вмінню лікаря провести аналіз і визначити перспективу профілактичного, лікувального або реабілітаційного процесу для кожного конкретного хворого.

Т. К. Набухотний у своїх лекціях для студентів та практичних лікарів постійно і послідовно стверджує строгий, індивідуальний підхід до кожно-

го пацієнта. Це особливо підкреслюється у його чудових лекціях із педіатрії, в яких стверджується індивідуальність кожної дитини, що її хвороба є результатом імуногенетичної схильності, проти якої не проводяться профілактичні заходи, особливо на перших роках життя дитини.

Особливу увагу Т. К. Набухотний приділяє лікувальній роботі. Зберігаючи традиції, які були впроваджені корифеями педіатричної науки, він розробляє нові методи діагностики та лікування. Ні одне питання щодо лікування тяжких хворих не обходиться без науковців і завжди «останнє слово» за ними.

Велике значення приділяє Т. К. Набухотний підвищенню кваліфікації практичних лікарів. За кожним членом кафедри закріплені райони області, куди вони щомісячно виїжджають для надання консультативної допомоги.

На засіданнях наукового товариства, які вів Терентій Кирилович, панувала атмосфера принциповості, вимогливості, доброзичливості. Це була гарна школа для молодих фахівців.

Терентію Кириловичу притаманна спокійна, доброзичлива форма спілкування, навіть у випадках, коли виникали непорозуміння серед членів кафедри або практичних лікарів. Він запрошував своїх учнів на практичні заняття, навчаючи в такий спосіб майстерності викладання педіатрії, володів аудиторією, дивував слухачів своїм розумом, ерудицією, парадоксами, абсолютним володінням матеріалу.

Терентій Кирилович людина внутрішньої самодисципліни, високої працездатності, які помножені на талант дослідника дозволили йому зробити дуже багато. Його науковий доробок складає більше 500 наукових праць, 10 винаходів, 15 методичних рекомендацій і 20 раціоналізаторських пропозицій, він співавтор монографій «Первичний пиелонефрит у дітей» (1976), «Гипогалактия» (1981), «Педіатричні аспекти Чорнобильської катастрофи» (1997), підручника «Медицина дитинства» (1994).

Під керівництвом Т. К. Набухотного підготовлено і захищено більше 20 кандидатських (В. В. Корнева, О. С. Зімак, І. Є. Лоскутова, С. П. Марандюк, Б. О. Безкаравайний, В. П. Павлюк, Г. О. Леженко, О. І. Сміян, Н. І. Синчук, І. В. Сторожук, В. Й. Шатило, Н. І. Токарчук, Т. С. Макієнко, В. І. Попов, І. В. Павлюк та ін.) та 7 докторських дисертацій (В. П. Павлюк, В. Е. Маркевич, Б. О. Безкаравайний, О. І. Сміян, Т. В. Сорокман, В. Й. Шатило, В. М. Пономаренко).

Його життєве кредо – творити людям добро. Невтомний трудівник: його завжди можна застати за роботою як у будні, так і у вихідні дні.

Де б не трудився Т. К. Набухотний, усюди – відмінно, скрізь заслуговує пошану і вдячність людей. Ось уже більше десяти років Т. К. Набухотний трудиться в Київській військово-медичній академії професором кафедри сімейної медицини-загальної лікарської практики.

Ім'я Т. К. Набухотного, як фахівця високого гатунку, відомо як в Україні, так і за її межами. Він любить спілкуватися з цікавими і близькими за духом людьми.

За сумлінну працю і високі показники в роботі, активну участь у громадському житті професор Набухотний Терентій Кирилович неодноразово нагороджувався почесними грамотами, дипломами, заносився на дошку Пошани Чернівецького, Запорізького та Вінницького медичних інститутів.

Варто Терентію Кириловичу заговорити і ви вже в полоні його красивої, багатої, культурної мови, а спілкуючись з ним довше, приходили в захват від його ерудиції, культури і взагалі того, що називають гарним словом – інтелігентність. З роками він проявив себе і як художник. В його власній колекції більше 100 картин.

Плодотворність ідей, науковий спадок продовжують надихати учнів Терентія Кириловича і всіх тих, хто його знав, на нові наукові і педагогічні здобутки.

#### УЧЕНЫЙ, ПЕДАГОГ, ОРГАНИЗАТОР ТЕРЕНТИЙ КИРИЛЛОВИЧ НАБУХОТНЫЙ

*Т. В. Сорокман*

**Резюме.** Освещен жизненный и научный путь заведующего кафедрой детских болезней №1 (1974-1986 р. р.)

**Ключевые слова:** Т. К. Набухотный, педиатрия, жизненный путь, научная деятельность.

#### SCIENTIST, EDUCATIONALIST, ORGANIZER TERENTIY KYRYLOVICH NABUKHOTNY

*T. V. Sorokman*

**Abstract.** The article deals with the life road and scientific activity of the head of Pediatric Department.

**Key words:** T. K. Nabuchotny, pediatric, life road, scientific activity.

**Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)**

*Clin. and experim. pathol.- 2009.- Vol.8, №3.-P.149-151.*

*Надійшла до редакції 20.09.2009*

*© Т. В. Сорокман, 2009*



УДК 016:616-092(091)

Ю. Є. Роговий  
Л. О. Філіпова  
В. А. Дорошко

## ПАХМУРНИЙ БОРИС АНДРІЙОВИЧ – ВЧЕНИЙ ВІД БОГА

Буковинський державний медичний  
університет, м. Чернівці

**Ключові слова:** Б.А.Пахмурний,  
патофізіологія, життєвий шлях,  
наукова діяльність.

**Резюме.** Висвітлено життєвий та науковий шлях завідувача  
кафедри (1966-1980) патологічної фізіології.

Видатний науковець, вчений з великої букви, досвідчений організатор і просто чудова людина – Борис Андрійович Пахмурний зробив вагомий внесок у розвиток вищої медичної освіти та вітчизняної науки.

Борис Андрійович Пахмурний народився 15 грудня 1931 року в сім'ї сільських інтелігентів – лікаря Андрія Терентійовича та вчительки біології Оксани Іванівни Пахмурних у селі Станіславів, що на Херсонщині.

У 1937 році сім'я переїхала до Одеси, де майбутній вчений стає на першу сходинку свого наукового шляху — йде до першого класу школи №35.

У 1941 році в життя людей увірвалася друга світова війна і внесла свої жорстокі корективи. Батька забирають до війська, а мати з двома дітьми (у Бориса Андрійовича був ще брат) покидає велике голодне місто і знову їде в херсонське село Келегеї, де і живе з дітьми на тимчасово окупованій ворогом території. По війні сім'я знову поселяється в м. Одеса, де Борис закінчує десятирічку середньої школи № 107 і в цьому ж році поступає до Одеського медичного інституту по закінченні якого двадцятивосьмирічний лікар їде в Алтайський край і працює в царині практичної медицини. Він стає лікарем станції швидкої допомоги, а потім хірургом санчастини УВС м.Барнаула. Однак поклик до наукових досліджень був настільки потужний, що Борис Андрійович при-



ходить у лабораторію видатного дослідника водно-сольового обміну, фармаколога, професора Берхина Юхи́ма Борисовича, і з цього часу починається його безпосередня наукова діяльність. З жовтня 1957 року він працює асистентом проф. Берхина Ю.Б. виконує кандидатську

дисертацію на тему: “Влияние некоторых фармакологических веществ на функцию интактной и денервированной почек” і 11 червня 1962 р. на спеціалізованій раді Томського медичного інституту її успішно захищає. У жовтні 1964 року наказом ректора Алтайського медінституту призначений виконуючим обов'язки завідувача кафедри патологічної фізіології цього інституту, а в березні 1966 р. обраний на посаду доцента. У 1965 р. завідувач кафедри патологічної фізіології Чернівецького медичного інституту доцент Л.М. Очеленко отримав вчене звання професора і виїхав на роботу в Ростов-на-Дону. На цю вакансію був оголошений конкурс в якому взяв участь доц. Б.А.Пахмурний і переміг. Отже, з 20 грудня 1966 року його було зараховано на посаду завідувача кафедри патофізіології як обраного за конкурсом. Розпочавши роботу над докторською дисертацією ще в Барнаулі доцент Б.А.Пахмурний у 1969 році успішно захищає докторську дисертацію на тему: “О механизме действия сердечный гликозидов на функцию почек и водно-солевой обмен”. У 1971 році ВАК СРСР затверджує доц. Пахмурного Б.А. у вченому званні професора по кафедрі патологічної фізіології Чернівецького медінституту. За клопотанням ректорату від 3.05.71 р. проф. Пахмурний Б.А. був призначений проректором з наукової роботи. 18.03.74 р. за власним бажанням наказом №135Л по Міністерству охорони здоров'я УРСР Б.А.Пахмурний вивільнений з посади проректора з оголошенням йому подяки за сумлінну працю [1].

Наказом по інституту №350 від 4.11.74 р. за сумлінну працю і високі показники в роботі, активну участь у громадському житті проф. Пахмурний Б.А. занесений на дошку Пошани інституту.

Борис Андрійович Пахмурний запрошував викладачів на свої заняття, навчаючи у такий спосіб майстерності викладання патофізіології. Його лекції привертали увагу не лише студентів, а й практикуючих лікарів. Він володів аудиторією завдяки широкому використанню відомого

педагогічного прийому “Не здивуєш — не навчиш”. І він дивував слухачів своїм розумом, ерудицією, загальною культурою, співставленням протилежних поглядів, парадоксами, абсолютним володінням матеріалу.

Він любив студентів і вони відповідали йому взаємністю.

Під його науковим керівництвом захистили дисертаційні роботи: А.І.Гоженко, Т.В.Стрикаленко, О.О. Свірський, В.А.Кабашнюк та інші.

Завдяки зусиллям професора Б.А.Пахмурного, на кафедрі в Чернівецькому медичному інституті та і в цілому в Україні, були створені засади нового наукового напрямку – патофізіологія нирок та водно-сольового обміну. Так, найбільш активно цей напрямок в Україні розвивається учнями професора Пахмурного Б.А. Для порівняння: у 2000 році відбулися чергові конгреси патофізіологів України та Росії. У матеріалах російського з'їзду була опублікована одна робота з питань патофізіології нирок, а в тезах учнів школи проф. Б.А.Пахмурного були представлені 11 робіт, причому основна кількість з Чернівців та Одеси — 8.

Той факт, що IV Всесоюзна конференція з патофізіології нирок та водно-сольового обміну (1974) відбулася у Чернівцях, вперше в Україні, є прямим наслідком визнання праць кафедри патологічної фізіології і в першу чергу ролі професора Пахмурного Б.А. у цьому науковому напрямку.

Невпинний розвиток наукового духу школи професора Б.А.Пахмурного та його учнів і послідовників дали можливість представникам Чернівецької та Одеської шкіл патофізіологів взяти активну участь в роботі 5-го Міжнародного Конгресу Патофізіологів (June 28-July 1, 2006 Beijing, China), на якому була прийнята декларація про роль і місце патофізіології в біомедичній культурі, що дає можливість істотно поліпшити вивчення провідної теоретичної дисципліни і в перспективі перейти до її викладання на трьох рівнях: 1) загальна, 2) загальна клінічна, 3) клінічна патофізіологія з кожної практичної спеціальності (клінічна патофізіологія хірургії, клінічна патофізіологія терапії, клінічна патофізіологія стоматології, клінічна патофізіологія акушерства і гінекології та ін.).

Борис Андрійович Пахмурний вніс істотний внесок в історію розвитку кафедри патологічної фізіології, позитивно був налаштований, щодо створення клінічної патофізіології. Його публікації, наукові ідеї співзвучні з сучасною головною метою перспективи розвитку навчально-методичної роботи кафедри патофізіології БДМУ, яка полягає у підготовці спеціалістів, здатних в умовах практичної охорони здоров'я клінічно мислити, оперативно приймати рішення як у типових, так і в нестандартних ситуаціях, при цьому патологічна фізіологія як теоретичний фундамент медицини повинна відігравати провідну роль у формуванні в студентів основ клінічного мислення та виконувати функцію методології клінічних дисциплін з акцентом проведення практичних занять на провідне напруження таких сфер людської свідомості, як мислення та інтелект [2].

Борис Андрійович був і залишається в нашій пам'яті людиною, вченим від бога, який завжди готовий зрозуміти і допомогти словом та ділом усім, хто цього потребує.

**Література.** 1. Мислицький В.Ф. Пахмурний Борис Андрійович / В.Ф.Мислицький, В.П.Пішак.-Чернівці: Медакадемія, 2002.- 129 с. 2.Роговий Ю.Є. Кафедра патофізіології Буковинського державного медичного університету: історія, сучасний стан проблеми, перспективи розвитку / Ю.Є.Роговий, Л.О.Філіпова, В.А.Дорошко, М.Д.Перепелюк // Бук. мед. вісник.- 2009.- Т.13, № 1.- С.157-160.

#### БОРИС АНДРЕЕВИЧ ПАХМУРНЫЙ – УЧЕНЫЙ ОТ БОГА

*Ю. Е. Роговий, Л. О. Филипова, В. А. Дорошко*

**Резюме.** Осветлен жизненный и научный путь заведующего кафедрой (1966-1980) патологической физиологии.

**Ключевые слова:** Б.А.Пахмурный, патофизиология, жизненный путь, научная деятельность.

#### BORIS ANDRIPOVYCH PAKHMURNY – SCIENTIST FROM GOD

*Yu. Ye. Rohovy, L. O. Filipova, V. A. Doroshko*

**Abstract.** The article deals with the life road and scientific activity of the head of Pathophysiology department (1966-1980).

**Key words:** B. A. Pakhmurny, life road, scientific activity, pathophysiology.

**Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)**

*Clin. and experim. pathol.- 2009.- Vol.8, №3.-P.152-153.*

*Надійшла до редакції 20.09.2009*

*© Ю. Є. Роговий, Л. О. Філіпова, В. А. Дорошко, 2009*

УДК 016:613(091)

Л. І. Власик  
Н. М. Фундюр  
О. М. Жуковський  
І. Ф. Прунчак  
Т. І. Грачова

ПАМ'ЯТІ ПРОФЕСОРА САВЕЛЬЄВА  
ОЛЕГА МИКОЛАЙОВИЧА –  
НАУКОВЦЯ ТА ПЕДАГОГА

Буковинський державний медичний  
університет, м.Чернівці

**Ключові слова:** Олег Миколайович  
Савельєв, кафедра гігієни та  
екології, Буковинський державний  
медичний університет.

**Резюме.** У статті наведено основні етапи життя та діяльності О.М.Савельєва – відомого в Україні та за її межами лікаря-гігієніста, доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри гігієни та екології (1980-1999) Буковинського державного медичного університету.

Олег Миколайович Савельєв – відомий в Україні та країнах СНД лікар-гігієніст, доктор медичних наук, професор, у 1980-1999 роках – завідувач кафедри гігієни та екології Буковинського державного медичного університету [1].

О. М. Савельєв народився 12 квітня 1928 року в селищі Попасне Луганської області. У 1930 році батьки були переведені на роботу в місто Куп'янськ Харківської області, де пройшли дитячі та юнацькі роки Олега Миколайовича [3].

Батько – Микола Петрович Савельєв – кандидат медичних наук, заслужений лікар УРСР, хірург-онколог; мати – Наталія Олександрівна – лікар-хірург. Батько військовим хірургом пройшов усю Велику Вітчизняну війну, був учасником Сталінградської битви, мав бойові нагороди. Після війни працював головним лікарем і хірургом-онкологом Куп'янської районної лікарні.

Олег Миколайович Савельєв закінчив санітарно-гігієнічний факультет Харківського державного медичного інституту в 1954 році та за направленням почав свою трудову діяльність головним лікарем районної санітарно-епідеміологічної станції у селищі Ольшанка Деркачівського району Харківської області. У березні 1956 року переведений у Нововодолазький район на посаду головного лікаря райсанітаційної станції.



У 1957 році за конкурсом вступає до аспірантури на кафедру загальної гігієни Харківського державного медичного інституту, з 1960 по 1965 роки працює асистентом цієї ж кафедри. Кандидатська дисертація О.М.Савельєва

на тему «Значення комплексної дії малих доз ультрафіолетового та інфрачервоного випромінювання у профілактиці рахіту» виконана під керівництвом професора М.Л.Кошкіна та захищена у 1963 році [1, 3].

У 1965-1970 роках О. М. Савельєв – керівник відділу гігієни підлітків Харківського науково-дослідного інституту охорони здоров'я дітей та підлітків. З цього часу наукова діяльність Олега Миколайовича була присвячена проблемам охорони здоров'я підростаючого покоління. Наукові дослідження, що проводилися під його керівництвом, лягли в основу докторської дисертації «Гігієнічні основи профілактики короткозорості та сколіотичної постави у підлітків шкільного віку», яка була захищена у 1-му Московському медичному інституті ім.І.М.Сеченова у 1975 році [1, 3].

У 1970 році О. М. Савельєв був обраний за конкурсом завідувачем кафедри загальної гігієни Оренбурзького державного медичного інституту. Основні напрямки його науково-дослідної роботи в цей період пов'язані з вивченням умов праці робітників Оренбурзького газоконденсатного родовища. Проводяться також гігієнічні дослідження водопостачання Оренбурзької області, продовжується наукова робота над проблемами охорони праці молоді. У 1970-1980 роках під керівництвом О.М.Савельєва успішно виконано та захищено чотири кандидатських дисертації [3].

З 1980 по 1999 рік професор О. М. Савельєв працює завідувачем кафедри загальної гігієни Буковинської державної медичної академії [1, 3]. Продовжуються наукові дослідження актуальних проблем професійної орієнтації та профвідбору молоді. Обґрунтовані та впроваджені в практику критерії професійної придатності до оволодіння спеціальностями із значним навантаженням на орган зору - для працівників текстильної (асистент І. Ф. Прунчак) і електронної (асистент

Н.М.Фундюр) промисловості, для друкарок, слюсарів, робітників швейної промисловості (доцент О.М.Жуковський, старший викладач М.А.Малица). Під керівництвом О.М.Савельєва виконані та захищені дві кандидатські дисертації (аспіранти І.Ф.Прунчак, Н.М.Фундюр), одна дисертаційна робота (аспірант Т.І.Грачова) підготовлена до захисту.

У цей період [2] виконуються дослідження закономірностей росту та фізичного розвитку дітей різних вікових груп. Вивчається вплив факторів зовнішнього середовища, умов навчання та трудової діяльності на процес становлення дитячого організму. Аналіз динаміки фізичного розвитку дітей проводиться з урахуванням впливу сучасних соціальних умов («хімічна хвороба», наслідки аварії на ЧАЕС). Розроблені стандарти фізичного розвитку дітей дошкільного віку (1983, 1999) та школярів (1984) м.Чернівці, які використовуються педіатрами та гігієністами Чернівецької області під час масових оглядів дітей. Детально вивчено вплив ультрафіолетового та інфрачервоного випромінювань на фосфорно-кальцієвий обмін та загальну резистентність молодого організму. Обгрунтовано застосування оптимальних доз ультрафіолетового опромінення у профілактиці найбільш розповсюджених захворювань дітей та підлітків – хронічного тонзиліту, сколіотичної постави, рахіту, зниження гостроти зору.

Важливим напрямком науково-дослідної роботи О. М. Савельєва стало обгрунтування гігієнічних вимог до організації навчання підлітків у закладах професійно-технічної освіти [2]. Дослідження виконувались як фрагмент наукової теми Всесоюзного науково-дослідного інституту гігієни дітей та підлітків МОЗ СРСР. Вивчалися питання етіології, патогенезу та профілактики функціональних відхилень у стані здоров'я працюючої молоді. Проаналізовано комплексний вплив факторів навчально-виробничої діяльності, режиму дня на функціональний стан організму учнів профтехучилищ та їх працездатність. Вивчені особливості адаптації підлітків у процесі опанування різних виробничих спеціальностей. Результати досліджень використані при розробці медичних протипоказів до виробничого навчання та прийому молоді в середні спеціальні та вищі навчальні заклади освіти, які були впроваджені в практику охорони здоров'я СРСР.

З 1980 року під керівництвом професора О. М. Савельєва проводився комплекс досліджень з первинної токсикологічної оцінки потенційно небезпечних хімічних речовин. Впроваджуються методи визначення  $LD_{50}$ , визначення токсичності виробничих отрут за умов гострої та хронічної дії та з урахуванням шляхів надходжен-

ня на експериментальних біологічних моделях у токсикологічному експерименті. Згодом кафедра бере участь у створенні токсикологічної лабораторії при Чернівецькому державному медичному інституті. Продовжується активна робота за господарськими темами над розробкою токсикометричних параметрів, токсикологічних паспортів, гігієнічних нормативів. Проводиться оцінка класу небезпечності кубових залишків виробництва акрилатів та можливості їх використання в народному господарстві. Розробляються гігієнічні рекомендації щодо захисту здоров'я працюючих та навколишнього середовища. Долучення до господарських тем дало можливість значно зміцнити матеріально-технічну базу кафедри, придбати сучасне обладнання, лабораторний посуд та реактиви для наукових досліджень.

За ініціативою професора О. М. Савельєва кафедра виконує низку санітарно-гігієнічних досліджень умов праці та захворюваності робітників Чернівецького машинобудівного заводу. Обгрунтовано та впроваджено в практику гігієнічні рекомендації щодо покращання умов праці, зниження захворюваності, оздоровлення основних категорій працюючих.

Під керівництвом Олега Миколайовича співробітниками кафедри проводяться дослідження хімічного складу харчових раціонів дітей у дитячих дошкільних установах м.Чернівці. Встановлено наявність дефіциту мінерального складу та недостатній вміст білків тваринного походження у раціонах харчування. Отримані дані дозволили професору О.М.Савельєву запропонувати методичний підхід щодо оцінки фізичного розвитку дітей за адекватністю харчування. Розроблені методичні рекомендації схвалені Республіканською проблемною комісією з гігієни харчування та впроваджені в практику.

Наприкінці 90 років під керівництвом професора О. М. Савельєва та доцента Л. І. Власика вивчався поєднаний вплив особливостей харчування та несприятливих екологічних факторів (малих доз радіації, важких металів) на стан здоров'я та фізичний розвиток дітей. За результатами проведених досліджень видано інформаційний лист «Методика оцінки якісного складу харчових раціонів дошкільних дитячих установ з використанням антропометричної методики» та методичні рекомендації «Таблиці для оцінки фізичного розвитку дітей дошкільного віку». Вони зареєстровані Українським центром науково-медичної інформації МОЗ України і включені в об'єднаний Реєстр галузевих нововведень.

Професором О. М. Савельєвим опубліковано 164 наукові роботи.

З 1965 по 1970 роки О. М. Савельєв працював заступником голови Республіканської проблемної комісії “Гігієна дітей та підлітків”, обирався головою наукових товариств гігієністів і санітарних лікарів, членом відділення Менделєєвського товариства. У 1970-1990 роках професор О.М.Савельєв – член Всесоюзної проблемної комісії “Наукові основи гігієни дітей та підлітків” Всесоюзного науково-дослідного інституту гігієни дітей та підлітків МОЗ СРСР (керівник – академік РАМН Г.М.Сердюковська).

Олег Миколайович Савельєв був учасником Міжнародних конгресів лікарів-гігієністів [3]. Він представляв СРСР на XI Міжнародному конгресі профілактичної медицини і гігієни у Варні (Болгарія, 1966 рік), на V Міжнародному конгресі шкільної та університетської гігієни в Празі (Чехословаччина, 1977 рік), на IX Міжнародному симпозіумі шкільної та університетської гігієни і медицини в Москві (1976 рік), був учасником всіх Всесоюзних з’їздів гігієністів і санітарних лікарів, брав участь у роботі симпозіумів та конференцій з питань гігієни. У 1998 році брав участь у роботі конференції Міжнародного інституту наук про життя в Європі (ILSI/EUROPE).

Професор О. М. Савельєв успішно поєднував наукову діяльність з навчально-методичною роботою. Під його керівництвом і редакцією видано низку навчальних посібників та методичних рекомендацій для студентів. Він розробляв питання оптимізації навчального процесу, програмованого контролю, розвитку науково-дослідної роботи студентів [2].

Велику роботу проводив О. М. Савельєв з талановитою студентською молоддю. Був організатором Всеукраїнських олімпіад з загальної гігієни. Підготовлені ним студенти займали призові місця на цих престижних змаганнях.

Як голова профспілкового комітету ВУЗу, Олег Миколайович користувався авторитетом і повагою серед співробітників за чуйність і допомогу у вирішенні нагальних питань.

Олега Миколайовича Савельєва як людину вирізняла інтелігентність. Всі, кого життя зводило з ним, відзначали його порядність, душевність, щирість, доброзичливість, оптимізм. Він був уважним і тактовним у спілкуванні, щедро ділився своїми знаннями та досягненнями із студентами, аспірантами, співробітниками колективів, які очолював.

Олег Миколайович був активним організатором дозвілля, любив працювати на дачі, гостинно проводив святкові дні в дружній компанії, яку своєю добротою, товариськістю та дружелюбністю прикрашала його дружина Ганна Федосіївна. Захоплювався театром, фотографією, рибною ловлею та мисливством, із задоволенням водив автомобіль. Всеукраїнським товариством мисливців та рибалок О.М.Савельєву було присвоєно звання «Почесний мисливець України».

Життєвий оптимізм, гумор та чарівна посмішка Савельєва Олега Миколайовича назавжди залишилися в пам’яті рідних, друзів та колег по роботі.

**Література.** 1. Буковинська державна медична академія. Сторінки історії. Біографічний довідник завідувачів кафедр та професорів Буковинської державної медичної академії (1944-1988 рр.). / [Наук.редкол.: Пішак В.П. та ін.]. – Чернівці, 1999. – 225 с. 2. Історія становлення та розвитку кафедри гігієни та екології БДМА / Власик Л.І., Фундюр Н.М., Жуковський О.М. [та ін.] // Бук. мед. вісник. – 2003. – Т.7, №3. – С.187-192. 3. О.М.Савельєв – вчений, лікар-гігієніст, професор. 75 років від дня народження та 45 років наукової, педагогічної і практичної діяльності / Пішак В.П., Власик Л.І., Савельєва Г.Ф. [та ін.]. – Чернівці: Медакадемія, 2004. – 124 с.

#### ПАМ’ЯТИ ПРОФЕСОРА САВЕЛЬЄВА ОЛЕГА НИКОЛАЄВИЧА – УЧЕНОГО И ПЕДАГОГА

*Л. И. Власик, Н. Н. Фундюр, О. М. Жуковский,  
И. Ф. Прунчак, Т. И. Грачова*

**Резюме.** В статье приведены основные этапы жизни и деятельности О. Н. Савельева – известного в Украине и за ее пределами врача-гигиениста, доктора медицинских наук, профессора, ученого, заведующего кафедрой гигиены и экологии (1980-1999) БГМУ.

**Ключевые слова:** Олег Николаевич Савельев, кафедра гигиены и экологии, Буковинский государственный медицинский университет.

#### IN MEMORY OF PROFESSOR SAVELIEV OLEG MYKOLAIOVYCH – A SCIENTIST AND PEDAGOGUE

*L. I. Vlasik, N. M. Fundiur, O. M. Zhukovs'kyi,  
I. F. Prunchak, T. I. Grachova*

**Abstract.** The paper contains the main stages of the life and activity of O. M. Saveliev – a well-known hygienist in Ukraine and beyond its boundaries, a Doctor of Medicine, Professor, scientist, the head of the Hygiene and Ecology Department (1980-1999) of Bukovinian State Medical University.

**Key words:** Oleg Mykolaiovych Saveliev, Hygiene and Ecology Department, Bukovinian State Medical University.

#### **Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)**

*Clin. and experim. pathol. - 2009. - Vol.8, №3. - P.154-156.*

*Надійшла до редакції 20.09.2009*

*© Л. І. Власик, Н. М. Фундюр, О. М. Жуковський, І. Ф. Прунчак,  
Т. І. Грачова, 2009*

*За редакцією С. Є. Дейнеки,  
І. І. Гайдамащук*

Буковинський державний медичний  
університет, м. Чернівці

## INTERNET-НОВИНИ КЛІНІЧНОЇ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ. ЧАСТИНА XXV.

**Учені знайшли гени, що роблять нас людьми.** Учені зробили найважливіше відкриття – вони знайшли гени, що з'явилися в людини після того, як вона відокремилася від інших приматів. Це дає можливість фахівцям краще зрозуміти, що саме робить нас людьми. Автори підкреслюють, що через дуже суворі критерії добору вчені змогли повноцінно вивчити тільки близько 20 відсотків відібраних для аналізу генів. Вони прогнозують, що в майбутньому буде виявлено в цілому близько 18 унікальних для людини генів, що сформувалися з некодуючих ДНК у процесі еволюції. Сьогоднішнє відкриття є видатним досягненням, але воно піднімає більш широке питання: а що роблять білки, що кодуються цими генами? (<http://medicininform.net/news/news15041.htm>).

**Учені знайшли ключовий ген, який може налагодити роботу імунної системи.** Цей ген змушує стовбурові клітки крові боротися з вільними радикалами. Учені сподіваються, що завдяки цьому відкриттю можна буде підвищити виробництво організмом клітин-природних убивць (NK), що здатні атакувати клітки ракових та інших тяжких захворювань. Таким чином, можливо розробити новий спосіб боротьби з раком. Також фахівці сподіваються, що відкриття приведе до розробки нових методів лікування таких захворювань, як діабет першого типу і розсіяний склероз. Ці захворювання викликані збоями в роботі імунної системи, що призводять до атаки власних тканин організму, і передбачається, що NK клітини відіграють у цьому ключову роль. Фахівці планують розробку нових препаратів на основі даного дослідження (<http://medicininform.net/news/news15183.htm>).

**Учені знайшли ген, що відповідає за тривалість життя.** Ізраїльські вчені знайшли варіанти гена, що відповідає за підвищену тривалість життя. Виявилося, що носіями такого гена є жінки нижче середнього зросту і що в довгожителів і їх дітей частіше зустрічалися мутації рецептора до інсуліноподібного фактору росту-1 (ІФР-1), що бере участь у регуляції процесів росту, розвитку і диференціювання клітин і тканин організму. У носіїв мутацій був порушений процес зв'язу-

вання клітин з ІФР-1, що супроводжувалося підвищенням рівня цієї речовини в крові на 37%. На думку фахівців, на практиці це відкриття підтверджує думку про те, що ін'єкції гормону росту, які застосовуються як антигеронтологічний препарат в США та інших країнах, можуть становити небезпеку, оскільки люди з низьким рівнем гормону росту живуть довше (<http://medicininform.net/news/news15061.htm>).

**Час початку статевого життя частково визначається генетичними особливостями.** До такого висновку дійшли американські вчені в результаті вивчення історій сексуального життя 34 пар монозиготних (однойцевих) і 25 пар дизиготних близнюків, що були розділені після народження і виховувалися в різних родин. Як з'ясувалося, у монозиготних близнюків, що мають однаковий генотип, вік на момент першого статевого акту відрізнявся не так значно, як у дизиготних близнюків, генотипи яких збігаються тільки на 50 відсотків. Відповідно до підрахунків дослідників, вік початку статевого життя більш ніж на 30 відсотків обумовлений генами (<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=35917>).

**Учені знайшли ген, що впливає на формування слизу в людей із хронічними захворюваннями легень.** Скупчення слизових мас у легенях - дуже небезпечне явище, що може призвести навіть до летального результату. Біологічна причина продукування в легенях надлишку слизу при таких захворюваннях, як астма і кистозний фіброз, залишається неясною для медиків. Однак фахівцям удалося ідентифікувати ген, при відключенні якого перестає вироблятися слиз. Дане відкриття може допомогти в створенні нових методів лікування кистозного фіброзу й інших захворювань легень, при яких виробляється надлишок слизу (<http://medicininform.net/news/news15202.htm>).

**У Великобританії народилася дитина, зачата за новою методикою.** На світ з'явилася дитина, при зачатті якої використовувалася нова технологія генетичного сканування. Технологія дозволяє проводити швидкий аналіз генетичного матеріалу заплідненої яйцеклітини на наявність хромосомних патологій, оскільки половина яй-

цеклітин у молодих жінок і до 75% у жінок старше 39 років мають хромосомні аномалії. Нова методика - порівняльна геномна гібридизація (Comparative Genomic Hybridization, CGH) - дозволяє перевіряти яйцеклітини й ембріони, оцінювати стан усіх хромосом і відбирати самі повноцінні з хромосомної точки зору зародки. Учені сподіваються, що технологія CGH допоможе істотно збільшити шанси безплідних пар на зачаття, а також дозволить скоротити кількість багатоплідних вагітностей, що часто виникають у процесі лікування від безплідності (<http://medicinform.net/news/news15036.htm>).

**У Південно-Східній Азії знайшли нову форму малярії серед людей.** З'явилася нова форма малярії, що несе смертельну небезпеку для людей. Раніше вважалося, що *Plasmodium knowlesi*, який часто живе в організмі москітів, може заразити малярією тільки мавп. Однак удалося з'ясувати, що такий вид малярії широко розповсюджений серед жителів Малайзії, і, якщо не приймати оперативних заходів із лікування, наслідки можуть бути летальними. Хоча нова форма захворювання була зосереджена в Південно-Східній Азії, активний приплив туристів у ці країни може сприяти поширенню захворювання й у західні країни (<http://medicinform.net/news/news15142.htm>).

**Пиво і лікер підвищують ризик виникнення деяких видів раку.** Любителі цих напоїв ризикують занедужати раком шлунка, товстої кишки, легень, підшлункової залози, печінки і простати, установили канадські фахівці. Виявилось, що в чоловіків, що люблять прикластися до чарки або кукля 1 - 6 разів у тиждень, ризик виникнення раку стравоходу підвищується на 83% у порівнянні з непитущими і людьми, що п'ють не так часто. А в питущих щодня ризик збільшується в три рази. Однак фахівцям удалося з'ясувати, що не всі види алкогольних напоїв діють у такий спосіб. Приміром, вино не зв'язане з підвищеним ризиком захворювання раком. Шанси збільшуються, якщо чоловік уживає пиво і лікери протягом усього життя (<http://medicinform.net/news/news15328.htm>).

**Учені знайшли новий спосіб лікування ушкоджень спинного мозку.** У ході експерименту на щурах з'явилася надія, що в людей з ушкодженим хребтом можуть відновитися рухові функції, стверджують учені зі США, Росії і Швейцарії. Група вчених провела експеримент, в якому впливала на ушкоджений спинний мозок тварин ліками й електричною стимуляцією. Фахівцям удалося правильно скласти послідовність електричного впливу, в результаті щури почали пересуватися, і їх рухи майже не відрізнялися від

рухів здорових осіб (<http://medicinform.net/news/news15310.htm>).

**Японські вчені розробили унікальний антисептик, що продовжує знищувати вірус протягом півроку.** Розроблено унікальну хімічну речовину, яка після нанесення на меблі або одяг, знищує всі мікроби, що попадають на них. Досліди показали, що частки антисептика міцно закріплюються на поверхні і продовжують діяти протягом півроку. Фахівці покладають на цей антисептик великі надії в підвищенні ефективності боротьби з поширенням інфекцій, у тому числі і з вірусом свинячого грипу (<http://medicinform.net/news/news15298.htm>).

**Паління під час вагітності призводить до захворювань серця в дітей.** Жінки, що палять у період вагітності, сприяють збільшенню ризику виникнення серцево-судинних захворювань у їх майбутньої дитини, стверджують голландські дослідники. У цих дітей спостерігається потовщення стінок артерій і, відповідно, збільшується ризик атеросклерозу в майбутньому. Крім того, паління протягом вагітності може призвести до загрози низької ваги дитини при народженні (<http://medicinform.net/news/news15285.htm>).

**Рівень свинцю в навколишньому середовищі призводить до порушень емоційного розвитку дітей.** За даними ВООЗ, у половини дітей молодше п'яти років, що проживають у містах, рівень свинцю в крові перевищує допустимий. Однак, учені стверджують, що негативний вплив на центральну нервову систему дитини відбувається навіть при безпечному рівні свинцю в крові. Фахівці знайшли, що навіть у тих дітей, рівень свинцю в крові яких склав половину допустимого, спостерігалися негативні впливи речовини на інтелектуальний і емоційний розвиток. Учені вважають, що необхідно максимально скоротити наявність свинцю в навколишньому середовищі, щоб кожне нове покоління росло здоровим (<http://medicinform.net/news/news15273.htm>).

**Учені знайшли причину збереження страшних спогадів.** Група білків (протеоглікан-хондроїтинсульфати), що оточує нервові клітини, дозволяє страшним спогадам зберігатися, незважаючи на застосування терапевтичних заходів для придушення страху, стверджують фахівці з Інституту біомедичних досліджень у Швейцарії. Ці білки утворюють міцну і щільну позаклітинну мережу за назвою перинеїронна сітка (ПС), що оточує нервові клітини в мигдалеподібному тілі - області мозку, що відповідає за контроль страху. Дослідники з'ясували, що ПС гальмує процес звільнення від страху. Під час відсутності ПС, страшні спогади легко «стираються». Ці резуль-

тати відкривають зовсім новий, молекулярний механізм збереження страшних спогадів. З погляду клінічної перспективи, ці дані дуже вагомі, тому що викорінювання страшних спогадів є наріжним каменем психіатричної терапії деяких розладів (<http://medicinform.net/news/news15244.htm>).

**Басейни з хлорованою водою підвищують у дітей ризик виникнення астми.** Сполуки хлору - важливий фактор ризику, що сприяє виникненню епідемії алергійних хвороб. Дані нового дослідження показують, що хлорована вода подразнює дихальні шляхи і сприяє виникненню астми, а також інших видів алергії дихальних органів, таких як риніт. Діти з алергійною чутливістю, купаючись у хлорованій воді, піддаються високому ризику виникнення алергії дихальних шляхів (<http://medicinform.net/news/news15239.htm>).

**Шум від транспорту підвищує ризик виникнення підвищеного тиску.** Люди, що живуть біля шумних доріг, піддані більшому ризику виникнення підвищеного кров'яного тиску, стверджують шведські фахівці. Вони з'ясували, що ризик виникнення підвищеного тиску з'являється, коли шум перевищує 60 децибелів, а такому рівневі шуму піддається кожен четвертий житель Західної Європи. При шумі в 60 децибелів ризик виникнення підвищеного тиску зростає більш ніж на 25%. При 64 децибелах ризик сягає 90%. Фахівці стверджують, що підвищений рівень шуму призводить до появи почуття напруги і навіть до порушення сну, що згодом підвищує ризик виникнення підвищеного тиску. Результати дослідження є дуже важливими, тому що підвищений тиск збільшує ризик виникнення захворювань серця й інсульту (<http://medicinform.net/news/news15132.htm>).

**Рівень щастя залежить від генів і способу життя.** Рівень щастя людини частково визначається рисами характеру, і це, в основному, пов'язане з генами, стверджують британські фахівці.

Учених до таких висновків привело дослідження 900 пар однойцевих і двоайцевих близнюків. У результаті виявилось, що гени можуть відповідати, принаймні, за половину рис характеру, що роблять нас щасливими. Друга половина пов'язана зі способом життя, кар'єрою і взаєминами. Ті, хто успадковує визначені гени схильності на щастя, одержують емоційний резерв, що реалізується в часи нещастя і прискорює відновлення людини (<http://medicinform.net/news/news15099.htm>).

**Ретровірус, що викликає рак у тварин, збільшує ризик виникнення раку простати в чоловіків.** Американські дослідники провели дослідження, у ході якого з'ясували, що вірус був винний у 27% випадків злоякісної пухлини простати. Результати попереднього дослідження показали зв'язок між шурячим вірусом лейкемії і раком простати в людини, однак пухлини в людей були не настільки агресивні, як при ретровірусі. Дослідники поки точно не змогли встановити, чому вірус викликає такі наслідки. Плануються подальші дослідження в цій галузі і створення вакцини в перспективі (<http://medicinform.net/news/news15083.htm>).

**За рівнем інтелекту можна судити про якість сперми чоловіка.** Рівень інтелектуальних можливостей чоловіка може послужити індикатором якості його сперми, думають британські дослідники. Учені провели дослідження і виявили, що чоловіки, які набирали більше балів у декількох тестах на рівень інтелекту, при аналізі еякуляту могли похвалитися більш здоровими сперматозоїдами. При обробці даних дослідники звернули увагу на зв'язок рівня мовних і арифметичних навичок випробуваних з якістю їх сперми. На думку фахівців, здоров'я сперми і рівень інтелекту зв'язані через складний ланцюг біологічних і середовищних взаємодій, що сформувалися для того, щоб допомогти жінкам вибрати собі пару (<http://medicinform.net/news/news15070.htm>).



## ЄДИНІ ВИМОГИ ДО ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ

1. Журнал приймає до опублікування оригінальні оглядові статті з різних проблем клінічної та експериментальної медицини і біології. Крім того редакція приймає матеріали з розділів “Лекції”, “Наукове життя”, “Медична освіта”, “Біологічна освіта”, “Ювілеї”, “Рецензії”, “Листи до редакції”, “Історія кафедри”, “Пам’ятні дати”.

2. Об’єм оригінальної статті - 5-8 стандартних машинописних сторінок, оглядової - до 12 сторінок, коротких повідомлень - до 3 сторінок.

3. Стаття подається в редакцію у двох роздрукованих екземплярах і на дискеті 3,5" або дискові CD-R у вигляді текстового файлу, набраного у форматі редактора Word 97 або більш пізньої версії. Ім’я файлу (латинськими літерами) має відповідати прізвищу першого автора.

4. Текст статті повинен бути роздрукований шрифтом Times New Roman, кегль 14, міжрядковий інтервал - полуторний. Одна сторінка роздрукованого тексту повинна вмішувати 28-30 рядків, 60-65 знаків у рядку. Не рекомендується переносити слова в текстовому редакторі. Грецькі символи ( $\alpha, \beta, \gamma$  – тощо), необхідно наводити саме так, а не повною назвою літер (альфа, бета, гамма - тощо). Імуноглобуліни скорочують латинськими символами Ig, а не Ig чи ІГ; інтерлейкіни, навпаки потрібно скорочувати кирилицею - ІЛ, а не латиною (IL, як і назви хімічних сполук (НАДФ, цАМФ, ДНК, а не NADP, cAMP, DNA тощо), за виключенням тих, для яких на кирилиці поки не існує аналогів (G-білки, фактори транскрипції генів тощо). Латинські назви генів наводяться курсивом, а білків - прямим шрифтом. Особливу увагу необхідно звертати на скорочення - загальноприйняті аббревіатури (ЕКГ, ЕЕГ, ЕМГ, УЗД, ТТГ, ЛГ, ФСГ тощо) розшифрування не вимагають. Способи уведення препаратів (в/в, в/м, п/ш) подаються скорочено. Для всіх решти назв і понять, після першого згадування, повинні наводитися розшифрування.

Текст на дискеті має бути точним аналогом друкованого варіанта.

Редакція переконливо просить авторів перевіряти електронну версію на наявність комп’ютерних вірусів.

5. Оригінальні статті потрібно оформляти за наступною схемою:

УДК

Ініціали, прізвище автора (співавторів)

Назва установ, де працюють автори. Для кожного з авторів статті, якщо вони є співробітниками різних установ, необхідно вказати розгорнуту назву установи, поставивши відповідну нарядкову цифру в кінці прізвища

Назва роботи

Резюме і ключові слова мовою оригіналу статті

Вступ

Мета дослідження

Матеріал і методи

Обговорення результатів дослідження

Висновки

Перспективи подальших досліджень

Література

Назва роботи, автори, резюме і ключові слова російською мовою

Назва роботи, автори, резюме і ключові слова англійською мовою

Назва закладу англійською мовою

Якщо текст статті набраний російською мовою - резюме на українській та англійській, якщо англійською - резюме на українській та російській мовах. Тексти резюме мають бути автентичними.

У розділі “Матеріал і методи” необхідно:

1) конкретно і чітко описати організацію проведення даного дослідження;

2) вказати варіант дослідження: одномоментне (поперечне), поздовжнє (про- або ретроспективне), дослідження випадок - контроль;

3) обов’язково описати критерії включення і виключення з дослідження (а не просто вказати діагноз);

4) обов’язково вказати про наявність або відсутність рандомізації (із зазначенням методики) при розподілі пацієнтів по групах, а також на наявність або відсутність маскування (“осліплення”) при використанні плацебо або лікарських препаратів у клінічних дослідженнях;

5) детальний опис використаної літератури і діагностичної техніки, з наведенням її основних характеристик, фірм-виробників;

6) дати назви комерційних наборів для гормональних і біохімічних досліджень, їх виробників, нормальних значень для окремих показників;

7) при використанні загальноприйнятих методів дослідження, потрібно вказати відповідні літературні джерела;

8) обов’язково вказати точні назви всіх використаних лікарських препаратів і хімічних речовин, дози і способи їх уведення.

Якщо в статті міститься опис експериментів на людині необхідно вказати, чи відповідала їх процедура стандартам Комітету з етики закладу, де виконувалася робота або Хельсінської декларації 1975р. і її переглянутого варіанта 1983р. Комітет редакторів не рекомендує використовувати прізвища, ініціали хворих, номери історій хвороби, особливо на рисунках чи фотографіях. При експериментальних роботах, виконаних на тваринах, необхідно вказати вид, стать і кількість використаних тварин, методи знеболення і евтаназії, строго у відповідності до етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим Національним конгресом з біоетики (Київ, 2000), що узгоджуються з положеннями Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей.

Статистичний аналіз є невід’ємним компонентом розділу “Матеріал і методи”. Обов’язково вказується: а) прийнятий в даному дослідженні критичний рівень значущості “р”(наприклад “кри-

тичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез у даному дослідженні приймали рівним 0,05”). У кожному конкретному випадку вказується фактична величина рівня значущості “р” для використовуваного статистичного критерію (а не просто  $p < 0,05$  або  $p > 0,05$ ). Крім того, необхідно вказувати конкретні значення отриманих статистичних критеріїв (наприклад, критерія  $\chi^2=12,3$ ; число ступенів свободи  $df=2$ ,  $p=0,0001$ ). Середні величини не варто наводити точніше, ніж на один десятковий знак у порівнянні з вихідними даними, середньоквадратичне відхилення і похибку середнього - ще на один знак точніше. Якщо аналіз даних проводиться з використанням статистичного пакета програм - необхідно вказати назву цього пакета і його версію.

6. Стаття може бути проілюстрована таблицями, рисунками, графіками, схемами, діаграмами, фотографіями мікропрепаратів. Рисунки не повинні повторювати дані таблиць, або навпаки (або те, або інше). Об’єм графічного матеріалу має бути мінімальним. Ілюстрації необхідно компонувати в тексті статті або подавати в двох екземплярах на окремому листі й окремому файлі на дискеті. Таблиці повинні мати вертикальну орієнтацію і створюватися за допомогою “мастера таблиць” (опція “Таблиця - вставити таблицю” редактора Word). Таблиця повинна мати заголовок і номер (якщо їх 2 й більше). Мікрофотографії надписуються тільки на другому екземплярі, на звороті фотографії, м’яким олівцем. Проставляється номер рисунка, прізвище автора, назва статті, верх і низ мікрофото.

7. Текст статті і всі матеріали, які до неї належать, повинні бути ретельно відредаговані і вивірені авторами. Усі цитати, таблиці, ілюстрації, формули, відомості про дози повинні бути завізовані авторами на полях.

8. Підписи до рисунків друкуються під ними. Спочатку дається загальний підпис до рисунка, а потім - розшифровка цифрових та літерних позначень. У підписах до мікрофотографій обов’язково вказувати збільшення, метод фарбування (або імпрегнації). Кіль-

кість рисунків не повинна перевищувати 3, дані рисунки не повинні повторювати матеріали таблиць.

9. Показчик літератури (не більше 15 джерел для статті і 50 - для огляду) наводиться в алфавітному списку. Не допускаються посилання на неопубліковані роботи. У тексті дається посилання на порядковий номер списку (у квадратних дужках). Для журнальних статей наводяться автори, назва статті, скорочена назва журналу або збірника, рік, том, номер і сторінки; для книг - автор, назва, місто, рік видання, кількість сторінок. Літературні джерела мають бути “нестарше” 10 років.

10. При вживанні одиниць виміру необхідно користуватися міжнародною системою одиниць - СІ.

**Не варто використовувати аббревіатури в назві статті, висновках і резюме. Назви ферментів, тканинних препаратів, буферів суспензованих середовищ і експериментальних методів не скорочуються. Хімічні елементи і прості неорганічні сполуки потрібно позначати хімічними формулами.**

11. Підписавшись під статтю, автор тим самим гарантує що стаття оригінальна і ні вона сама, ні малюнок до неї не були опубліковані в інших журналах.

**12. Усі статті, направлені до редакції, проходять редагування, рецензування й експертизу доброякісності статистичного матеріалу.** Редакція залишає за собою право скорочувати і корегувати статті не торкаючись їхньої суті. Якщо в процесі підготовки до друку в статті будуть виявлені значні дефекти (технічні або за суттю) вона буде повернута автору на доопрацювання.

Датою надходження статті вважається день отримання редакцією остаточного варіанту тексту.

13. На другому екземплярі роботи мають бути вказані прізвище, ім’я по батькові, посада, науковий ступінь, вчене звання, домашня адреса і контактний телефон автора, який буде підтримувати зв’язок з редакцією. Ця інформація вноситься також у файл.

14. Направлення від установи і заключення експертної комісії обов’язкові.

<i>Зміст</i>		<i>Contents</i>
<i>Галерея пошани</i>	1	<i>Gallery of Honour</i>
<i>Оригінальні дослідження</i> <i>А. А. Авраменко</i> <i>К вопросу о диаметре пилорического канала и тонеусе пилорического жома у больных с эрозивно-язвенными поражениями пилородуоденальной зоны в острую фазу патологического процесса</i>	3	<i>Original researches</i> <i>A. A. Avramenko</i> <i>To the question about diameter of pyloric channel and tonus of pylorus in patients with erosive-ulcerative lesions of pyloroduodenal zone in active phase of pathological process</i>
<i>І. І. Андрушко</i> <i>Біохімічні механізми кардіо- та вазотоксичної дії надлишку цистеїну в крові щурів</i>	5	<i>I. I. Andrushko</i> <i>Biochemical mechanisms of cardio- and vasotoxic effect of hypercysteinemia in blood</i>
<i>В. М. Багрій, І. С. Давиденко, О. І. Федів</i> <i>Інтенсивність окиснювальної модифікації білків у сироватці крові та біоптатах слизової оболонки шлунка при ерозивно-виразкових ураженнях шлунка та дванадцятипалої кишки у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень</i>	10	<i>V. M. Bagriy, I. S. Davydenko, O. I. Fediv</i> <i>Intensity of proteins' oxidizing modification processes in blood and stomach mucus tissue samplings in patients with erosive-ulcerative defects of the stomach against a background of chronic obstructive lungs disease</i>
<i>О. І. Годованец, О. С. Кашлакова, Ю. Д. Годованець</i> <i>Віддалені результати застосування препаратів "Протефлазід" та "Імунофлазід" у комплексі лікування хронічного катарального гінгівіту в дітей</i>	14	<i>O. I. Hodovanets', O. S. Koshlakova, Y. D. Hodovanets'</i> <i>The late fate of using "Proteflazid" and "Immunoflazid" medications in the holiatry of chronic catarrhal gingivitis in children</i>
<i>О. М. Горошко, І. І. Заморський, О. В. Геруш</i> <i>Нефропротекторні властивості препаратів кверцетину (корвітин та ліпофлавін) на моделі гентаміцинової нефропатії</i>	19	<i>A. M. Goroshko, I. I. Zamorsky, O. V. Gerush</i> <i>Nephroprotective properties of preparations qvercetin (corvitin and lipoflavin) on model gentamycini nephropathia</i>
<i>В. Н. Ельський, В. Н. Гузенко, А. Г. Кривобок, С. Е. Золотухин</i> <i>Особенности иммунологических расстройств при остром серозном пиелонефрите в зависимости от типа рецидивного течения кальциевого нефролитиаза</i>	23	<i>V. N. Yelsky, V. N. Guzenko, A. G. Kryvobok, S. E. Zolotukhin</i> <i>Peculiarities of immunologic disorders under conditions of acute serous pyelonephritis depending on type of recurrent course of calcium nephrolithiasis</i>

<i>В. Е. Кардаш, А. П. Зубович</i> <i>Вивчення способу життя у хворих на серцево-судинну патологію</i>	28	<i>V. E. Kardash, A. P. Zubovych</i> <i>Studying the Life Style in Patients with Cardio-Vascular Pathology</i>
<i>В. А. Ковальова, Я. О. Руденко</i> <i>А. Г. Вишнеvsька, О. О. Моргаєнко</i> <i>А. А. Сергійчук, Л. І. Остапченко</i> <i>Жирнокислотний склад ядерної фракції клітин слизової оболонки шлунка за умов експериментальної виразки</i>	31	<i>V. A. Kovalyova, Ya. O. Rudenko, A. G. Vishnevskaya, O. O. Morgaienko, A. A. Sergiychuk, L. I. Ostapchenko</i> <i>The content of fatty acids in nuclear fraction of gastric mucosal cells under experimental ulceration</i>
<i>С. А. Левицька</i> <i>Проблема гіпердіагностики гнійного синуситу в дітей</i>	34	<i>S. A. Levytska</i> <i>The problem of the hyperdiagnostics of purulent sinusitis in children</i>
<i>О. М. Ленков, С. С. Ткачук</i> <i>Вплив двобічної каротидної ішемії-реперфузії на вміст продуктів окиснювальної модифікації білків у корі головного мозку і гіпокампі при експериментальному цукровому діабеті в самців-щурів</i>	37	<i>A. M. Lenkov, S. S. Tkachuk</i> <i>The influence of bilateral carotid ischemia-reperfusion on the oxidative protein modification products content in brain cortex and hippocampus in male rats with experimental diabetes mellitus</i>
<i>Л. Ю. Литовченко</i> <i>Проникність біологічних бар'єрів товстої кишки для ендогенних нативних глобулінів за умов порушення симпатичної іннервації</i>	40	<i>L. Yu. Litovchenko</i> <i>The permeability of colon barriers to native endogenic globulins under conditions of neonatal chemical sympathectomy</i>
<i>Ю. В. Ломакіна, Н. В. Черновська</i> <i>Корекція мелатоніном стрес-індукованих мікро- та ультрамікроскопічних змін епіфіза мозку старих щурів за умов постійного освітлення</i>	43	<i>Yu. V. Lomakina, N. V. Chernovska</i> <i>Melatonin correction of stress-induced micro- and macro ultrascopic changes of the pineal gland of old rats under the conditions of permanent lighting</i>
<i>В. И. Лузин, С. М. Смоленчук</i> <i>Ультраструктура костного минерала у белых половозрелых крыс после воздействия различных режимов хронической гипертермии и обоснование возможности коррекции выявленных изменений</i>	48	<i>V. I. Luzin, S. M. Smolenchuk</i> <i>Bone mineral ultrastructure in white adult rats under the impact of the different modes of chronic hyperthermia in combination with the physical activity and possible correction with inosine</i>

<p><b>І. Ф. Мешишен, І. М. Яремій, Н. В. Давидова, Н. П. Григор'єва</b>  <b>Вплив мелатоніну на стан антиоксидантної системи печінки алоксандіабетичних щурів</b></p>	54	<p><b>I. F. Meshchyshen, I. M. Yaremiy, N. V. Davydova, N. F. Grygorieva</b>  <b>The influence of melatonin on the state of antioxidative system in the liver of alloxan diabetic rats</b></p>
<p><b>Ю. М. Мишковський</b>  <b>Методи локального гемостазу в хірургії гострокровоточивої виразки дванадцятипалої кишки</b></p>	57	<p><b>Yu. M. Myshkovskiy</b>  <b>Methods of local hemostasis of acute duodenal bleeding ulcer in surgery</b></p>
<p><b>В. А. Монастирський, Я. І. Алексевиц</b>  <b>Спосіб омолодження організму шляхом посилення біологічної регенерації за допомогою стрептокінази</b></p>	61	<p><b>V. A. Monastyrsky, Ya. I. Alekseyvich</b>  <b>Rejuvenescence of the organism by means of biological regeneration increase using streptokinase</b></p>
<p><b>І. Т. Найда</b>  <b>Вплив вікових аспектів на особливості електро- та ехокардіографічних проявів гіпертрофії лівого шлуночка</b></p>	64	<p><b>I. T. Naida</b>  <b>The effect of age-related aspects on the specific characteristics of electro- and eChocardiographic manifestations of left ventricular hypertrophy</b></p>
<p><b>Ж. А. Нечіпай</b>  <b>Роль розладів вуглеводного обміну у прогресуванні моторно-евакуаторної дисфункції шлунка на тлі цукрового діабету 1 та 2 типів у динаміці лікування ліпофлавоном та ребамінідом</b></p>	67	<p><b>Zh. A. Nechipay</b>  <b>Carbohydrate metabolism disorders and progression of motor disorders of the stomach in diabetes mellitus type 1 and 2 patients in dynamic of treatment by lypoflavon and rebamipid</b></p>
<p><b>О. В. Павлюкович, В. Т. Бачинський, О. Я. Ванчуляк</b>  <b>Дослідження кореляційних параметрів поляризаційних зображень тканини міокарда для диференціації настання смерті в результаті механічної асфіксії або крововтрати</b></p>	70	<p><b>O. V. Pavlyukovich, V. T. Bachynskiy, O. Y. Wanchulyak</b>  <b>Correlation parameters study of polarization image of myocardial tissue of differential cause of death in mechanical asphyxia and blood loss</b></p>
<p><b>О. А. Петринич</b>  <b>Пероксидне окиснення ліпідів й антиоксидантний захист у хворих на гіпертонічну хворобу та в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу</b></p>	74	<p><b>O. A. Petrynych</b>  <b>Lipid peroxidation and antioxidant system in patients with essential hypertension and combined with type 2 diabetes mellitus</b></p>

<p><b>О. І. Петришен, К. М. Чала, Г. М. Чернікова, В. Ф. Кузь</b> <i>Структурні зміни нирок за умов гіперфункції епіфіза на тлі шкідливого впливу антропогенних чинників</i></p>	79	<p><b>O. I. Petryshen, K. N. Chala, G. N. Chernikova, V. F. Kuz'</b> <i>Structural changes of the kidney under condition of hyperfunction of the epiphysis on the background of a harmful influence of antropogenic factors</i></p>
<p><b>В. П. Пішак, М. І. Грицюк, Н. М. Шумко</b> <i>Дія екзогенного мелатоніну на нирки при інтоксикації солями алюмінію і свинцю</i></p>	82	<p><b>V. P. Pishak, M. I. Grytsiuk, N. M. Shumko</b> <i>The action of exogenous melatonin on kidneys in conditions of aluminium and lead salts intoxication</i></p>
<p><b>В. П. Пішак, В. М. Гуралюк, Н. М. Шумко</b> <i>Вплив епіталону на стрес-реалізуючу активність надниркових залоз при порушеному циклі сон-будьорість</i></p>	86	<p><b>V. P. Pishak, V. M. Guraliuk, N. M. Shumko</b> <i>The influence of epithalon on the stress-realizing activity of the suprarenal glands in violated day- night cycle</i></p>
<p><b>Ю. Є. Роговий, С. Ю. Каратєєва В. П. Польовий</b> <i>Патофізіологічний аналіз впливу озонотерапії на статевозрілих та старих щурів за умов розвитку калового перитоніту при цукровому діабеті</i></p>	88	<p><b>Yu. Ye. Rogoviy, S. Yu. Karatieieva, V. P. Poliovyi</b> <i>Pathophysiological analysis of the effect of ozone therapy on pubertal and old rats under the conditions of the development of fecal peritonitis with underlying diabetes mellitus</i></p>
<p><b>О. Г. Родинський, В. М. Белоконь</b> <i>Характеристика викликаних відповідей дорсальних та вентральних корінців спинного мозку за умов експериментального гіпотиреозу</i></p>	94	<p><b>A. G. Rodinsky, V. N. Belokon</b> <i>The characteristic of caused answers of dorsal and ventral roots of spinal cord under condition of experimental hypothyroidism</i></p>
<p><b>О. І. Сметанюк, Н. В. Черновська</b> <i>Просторово-часова мінливість вмісту свинцю в лікарських рослинах</i></p>	101	<p><b>O. I. Smetaniuk, N. V. Chernovska</b> <i>Spatial –temporal variability of the lead content in medicinal plants</i></p>
<p><b>В. В. Степанчук</b> <i>Вплив хлориду свинцю на хроноритми прооксидантної та антиоксидантної систем у білих щурів</i></p>	103	<p><b>V. V. Stepanchuk</b> <i>The influence of lead chloride on chronorhythms of prooxidant and antioxidant systems of albino rats</i></p>

<p><b>О. В. Ткачук</b> Церебральна реакція системи ліпопероксидація-антиоксидантний захист на двобічну каротидну ішемію-реперфузію в щурів зі стрептозотоцин-індукованим цукровим діабетом</p>	105	<p><b>O. V. Tkachuk</b> <i>Cerebral reaction of system of lipoperoxidation-antioxidant defence to the bilateral carotid ischemia-reperfusion in rats with streptozotocin-induced diabetes</i></p>
<p><b>М. Р. Хара, А. М. Дорохіна</b> Вплив дефіциту статевих гормонів на вегетативну регуляцію серцевого ритму за застосування L-аргініну</p>	109	<p><b>M. R. Khara, A.M. Dorokhina</b> <i>Influence of sex hormones deficiency on the vegetative regulation of heart rate in case of L-arginine administration</i></p>
<p><b>А. А. Ходоровська, Т. О. Штефанець Ю. Ю. Малик, Н. П. Пентелейчук</b> Морфологічні зміни тиреоїдного епітелію на фоні дії стресу</p>	113	<p><b>A. A. Khodorovska, T. O. Shtefanets, Yu. Yu. Malyk, N. P. Penteleichuk</b> <i>Morphological changes of thyroid epithelium against a background of stress action</i></p>
<p><b>О. Г. Чернюх, В. Ф. Мислицький</b> Співвідношення білкових фракцій сироватки крові вагітних із легким та середнім ступенем преєклампсії</p>	115	<p><b>O. G. Chernyukh, V. F. Myslitskiy</b> <i>Correlation of the protein fractions of the blood serum in pregnant women with light and moderate degree of pre-eclampsia</i></p>
<p><b>К. А. Чимпой</b> Особливості тиреоїдного гомеостазу у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки</p>	117	<p><b>K. A. Chympoi</b> <i>The peculiarities of the thyroid homeostasis in the patients with diffuse liver diseases</i></p>
<p><b>Н. Д. Яковичук</b> Порівняльна характеристика основних показників стану мікрофлори порожнини товстої кишки в жінок, хворих на бактеріальний та кандидозний вагініти</p>	121	<p><b>N. D. Yakovychuk</b> <i>A comparative characteristic of the basic indices of the state of the microflora in the cavity of the large intestine in women afflicted with bacterial and candida vaginites</i></p>
<p><b>Практичному лікарю</b></p>		<p><b>For practician</b></p>
<p><b>Г. Н. Урсол, Н. Н. Велигоцький, А. В. Горбулич</b> Выбор малоинвазивных методов хирургической коррекции ахалазии кардии</p>	128	<p><b>G. N. Ursol, N. N. Veligotskiy, A. V. Gorbulich</b> <i>Selection of minimally invasive methods of surgical correction of achalasia cardia</i></p>
<p><b>Наукові огляди</b></p>		<p><b>Scientific Reviews</b></p>
<p><b>Т. С. Комшук</b> Сучасні уявлення про ембріотопографію циркумвентрикулярної системи людини</p>	133	<p><b>T. S. Komshuk</b> <i>Up-to-date conception about embryotopography of the human circumventricular system</i></p>

<i>І. С. Чекман, Д. О. Романенко</i> <i>Генетичний фактор в патогенезі</i> <i>артеріальної гіпертензії</i>	137	<i>I. S. Chekman, D. A. Romanenko</i> <i>Genetic factor in the pathogenesis</i> <i>of arterial hypertension</i>
<i>Сторінки історії</i>		<i>Pages of History</i>
<i>В. П. Пішак, І. А. Плеш</i> <i>Професор І. К. Владковський –</i> <i>вчений, педагог, лікар, велика</i> <i>особистість</i>	143	<i>V. P. Pishak, I. A. Plesh</i> <i>Professor I. K. Vladkovsky – scientist,</i> <i>teacher, doctor, eminent personality</i>
<i>В. І. Сливка, В. О. Степаненко,</i> <i>Б. І. Квасницький, В. П. Шаповалов</i> <i>Професор Клочкова Людмила</i> <i>Семенівна – фундатор фтизіатрії на</i> <i>Буковині</i>	146	<i>V. I. Slyvka, V. A. Stepanenko,</i> <i>B. I. Kvasnytsky, V. P. Shapovalov</i> <i>Professor Klochkova Liudmyla</i> <i>Semenivna – the founder of the</i> <i>phthiology in Bukovyna</i>
<i>А. М. Сокол</i> <i>Михайлова Аза Михайлівна –</i> <i>завідувач кафедри інфекційних</i> <i>хвороб Чернівецького медичного</i> <i>інституту в 1969–1979 рр.</i>	147	<i>A. M. Sokol</i> <i>Mykhailova Aza Mykhailivna – the</i> <i>Head of the Department of Infectious</i> <i>Diseases of Chernivtsi Medical Institute</i> <i>(1969–1979)</i>
<i>Т. В. Сорокман</i> <i>Вчений, педагог, організатор</i> <i>Терентій Кирилович Набухотний</i>	149	<i>T. V. Sorokman</i> <i>Scientist, educationalist, organizer</i> <i>Terentiy Kyrylovich Nabukhotny</i>
<i>Ю. Є. Роговий, Л. О. Філіпова,</i> <i>В. А. Дорошко</i> <i>Пахмурний Борис Андрійович –</i> <i>вчений від Бога</i>	152	<i>Yu. Ye. Rohovy, L. O. Filipova,</i> <i>V. A. Doroshko</i> <i>Boris Andriiovych Pakhmurny –</i> <i>scientist from God</i>
<i>Л. І. Власик, Н. М. Фундюр,</i> <i>О. М. Жуковський, І. Ф. Прунчак,</i> <i>Т. І. Грачова</i> <i>Пам'яті професора Савельєва Олега</i> <i>Миколайовича – науковця та педагога</i>	154	<i>L. I. Vlasyk, N. M. Fundiur,</i> <i>O. M. Zhukovs'kyi, I. F. Prunchak,</i> <i>T. I. Grachova</i> <i>In memory of professor Saveliev Oleg</i> <i>Mykolaiovych – a scientist and pedagogue</i>
<i>Новини інтернет</i>		<i>Internet News</i>
<i>За редакцією С. Є. Дейнеки,</i> <i>І. І. Гайдамащук</i> <i>INTERNET-НОВИНИ КЛІНІЧНОЇ</i> <i>ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ</i> <i>ПАТОЛОГІЇ. ЧАСТИНА XXV</i>	157	<i>S. Ye. Dejneka</i> <i>I. I. Gaidamaschuk</i> <i>INTERNET NEWS OF CLINICAL AND</i> <i>EXPERIMENTAL PATHOLOGY. PART</i> <i>XXV</i>
<i>Єдині вимоги оформлення статей</i> <i>для журналу “Клінічна та</i> <i>експериментальна патологія”</i>	162	<i>Requirements for Drawing up Manuscripts</i> <i>that are Directed to the journal “Clinical</i> <i>and Experimental Pathology”</i>