

Міністерство охорони здоров'я України
Буковинський державний медичний університет

БУКОВИНСЬКИЙ
МЕДИЧНИЙ
ВІСНИК

Український науково-практичний журнал
Заснований у лютому 1997р.

ТОМ 10, № 4

2006

Редакційна колегія:

головний редактор В.П.Пішак,
Ю.Т.Ахтемійчук, Л.О.Безруков, О.І.Волошин, І.І.Заморський,
А.Г.Іфтодій, В.О.Калугін, М.Ю.Коломоєць (заступник редактора),
І.Ф.Мецишен, В.Ф.Мислицький, Р.В.Сенютович,
І.Й.Сидорчук (перший заступник редактора),
В.К.Тащук (відповідальний секретар),
О.І.Федів (відповідальний секретар), Г.І.Ходоровський

Наукові рецензенти:

проф. Г.І.Ходоровський, проф. В.Ф.Мислицький,
проф. В.К.Тащук

Чернівці: БДМУ, 2006

Редакційна рада:

Ю.В.Вороненко (Київ), А.І.Гоженко (Одеса),
Г.В.Дзяк (Дніпропетровськ), В.М.Єльський (Донецьк),
В.М.Запорожан (Одеса), В.М.Коваленко (Київ),
Л.Я.Ковальчук (Тернопіль), І.Р.Кулмагамбетов (Караганда),
Б.О.Мільков (Чернівці), Є.М.Нейко (Івано-Франківськ),
С.П.Польова (Чернівці), Ю.П.Спіженко (Київ), В.П.Черних (Харків)

Видається згідно з постановою вченої ради Буковинського державного
медичного університету (протокол № 2 від 28 вересня 2006 року)

Буковинський медичний вісник
(Бук. мед. вісник) – науково-
практичний журнал, що
рецензується
Bukovinian Medical Herald
(Buk. Med. Herald)

Постановою президії ВАКу України
від 9 червня 1999 року №1–05/7
"Буковинський медичний вісник"
включено до переліку видань, в яких
можуть публікуватися основні ре-
зультати дисертаційних робіт

Заснований у лютому 1997р.
Видається 4 рази на рік

Адреса редакції: 58000, Чернівці,
пл. Театральна, 2

Founded in February, 1997
Published four times annually

Тел.: (0372) 55-37-54, 54-36-61,
52-40-78, 52-65-59

Мова видання: українська,
російська, англійська

Факс: (0372) 55-37-54
e-mail: bmv@bsmu.edu.ua

Сфера розповсюдження
загальнодержавна, зарубіжна

Адреса електронної версії
журналу в Internet:
<http://www.bsmu.edu.ua>

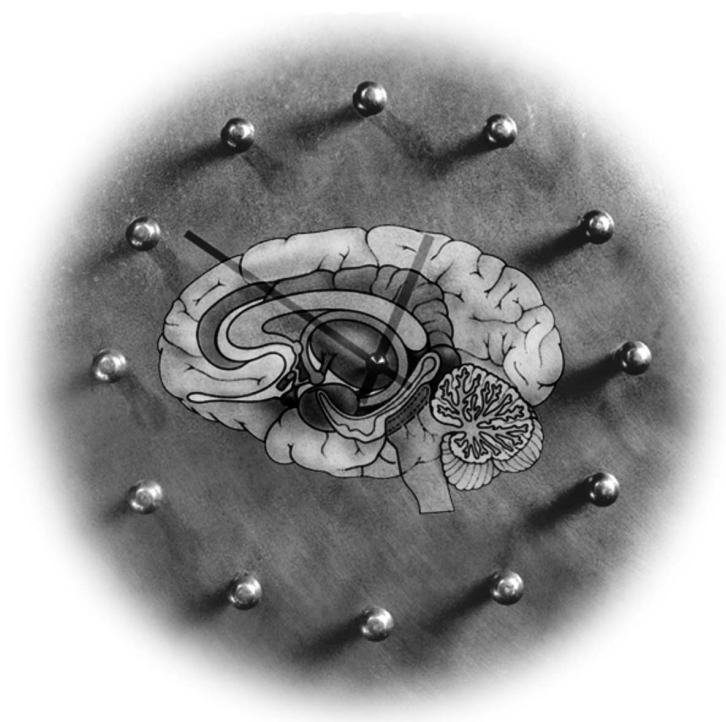
Свідоцтво про державну
реєстрацію: серія КВ №2375
від 14.02.1997

Секретар редакції
І.І.Павлунік
Тел.: (0372) 52-40-78

Хронобіологія і хрономедицина: теоретичні та клінічні перспективи

**МАТЕРІАЛИ
НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ
З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ**

12-13 жовтня 2006 р.
м. Чернівці



Доповіді

УДК 612.826.33:612.017.2

В.П.Пішак, Р.Є.Булик

МЕХАНІЗМИ УЧАСТІ ШИШКОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ В ЗАБЕЗПЕЧЕННІ ЦИРКАДАННОЇ РИТМІЧНОСТІ ФІЗІОЛОГІЧНИХ ФУНКЦІЙ

Кафедра медичної біології, генетики та гістології (зав. – чл.-кор. АПН України, проф. В.П.Пішак)
Буковинського державного медичного університету, м.Чернівці

Резюме. У роботі наведено відомості літератури та власні дослідження щодо центральних механізмів формування циркаданих ритмів та участь у них шишкоподібної залози. Проаналізовано результати регуляції

фізіологічних функцій організму за умов розвитку десинхронозу.

Ключові слова: біологічні ритми, шишкоподібна залоза, мелатонін, десинхроноз.

Вступ. Ритмічні коливання – невід’ємна і фундаментальна властивість живої матерії. Характеризуючи окремі білкові молекули чи високоорганізовані істоти, цілісне розуміння їх діяльності неможливе без врахування фактора часу [13]. Велика різноманітність відомих біологічних ритмів визначається широким діапазоном часових зсувів функцій біологічних систем. У людини вивчено понад 900 фізіологічних функцій клітин, органів і систем організму, яким властива добова активність. У природних умовах особливо важливим є білядобовий, чи циркаданий, ритм (ЦР) з періодом, близьким 24-ом годинам, що сформувався внаслідок добових коливань впливу зовнішніх геофізичних чинників. Експериментально доведено, що з широкого комплексу періодичних коливань реальний вплив на власні ритми хроноперіодичної системи здійснюють зміни освітленості, температури, геомагнітного поля та вологості.

Поміж інших параметрів середовища фотоперіод – найнадійніший і найстабільніший синхронізуювальний чинник для гомойотермних тварин, у т.ч. для людини. Нейрофункціональна система, сприймаюча фотоперіод – фотоперіодична ланка головного мозку – як частина хроноперіодичної системи організму залучена в сприйняття і передачу ззовні до периферичних тканин інформації про основний часозадавач – фотоперіод. Така роль фотоперіодичної системи дозволяє їй не тільки синхронізувати хроноритми соматичних і вісцеральних функцій, але й, ймовірно, здійснювати координацію і модуляцію механізмів адаптації організму до впливу різних чинників.

Відомо, що інформація про освітленість надходить в організм через сітківку. Донедавна єдиними світлосприймаючими рецепторами в ссавців вважали зорові фоторецептори сітківки – палички й колбочки. Однак за останні роки з’явилися дані, що вказують на участь гангліозних клітин і клітин внутрішнього ядерного шару сітківки (біполярних клітин) у безпосередньому сприйнятті фотоперіоду. У цих клітинах при дії світлових хвиль синього спектра виникає індукція генів *cry*, які продукують пігментні білки криптохроми із групи флавоноїдів. Нагромадження таких білків забезпечує первинне сприйняття фотоперіо-

дичної інформації живими організмами. Молекулярні механізми фотоперіодичної дії криптохромів залишаються невідомими, і тому не виключений гуморальний шлях передачі фотоперіодичної інформації за допомогою цих білків до структур головного мозку й периферичних тканин.

Встановлено щонайменше 6 ключових генів, які відіграють роль у системі циркаданного годинника мишей (*Clock*, *Bmal1*, *mPer1*, *mPer2*, *mCry1*, *mCry2*) (Nagai K. et al., 2006). *Clock* і *Bmal1* належать до позитивних елементів, що діють на ділянки *mPer* і *mCry* генів та ініціюють їх транскрипцію. Коли рівні *PER* і *CRY* досягають достатньої кількості, гени взаємодіють між собою й інгібують в ядрі дію *Clock/Bmal1* на етапі їх транскрипції. У кінцеву результаті за принципом зворотнього зв’язку пригнічується *mPer* і *mCry* транскрипція, а комплекс *Clock/Bmal1*, у свою чергу, повертається до нового циклу транскрипції.

Запуск ЦР і динамічний взаємозв’язок окремих компонентів циркаданної системи між собою – ключові питання сучасної хроноритмології. І цілком закономірно, що перш за все вони зіштовхуються з проблемою пошуку центральних ланок, здатних в якості пейсмейкера генерувати і (чи) координувати циркаданні коливання функцій організму

Використовуючи високоефективний N-етил-N-нітрозойний мутагенез, Kume K. (2006) ізолював мутацію одного з генів, яка впливає на циркадні ритми мишей. Мутації “часового” гена подовжували циркаданий період до чотирьох годин у гомозиготних мутантів, що супроводжувалося повною втратою циркаданної ритмічності в звичайних умовах. Використовуючи комбінований підхід позиційного клонування і трансгенного зберігання мутації часового гена в мишей, виявлено, що часовий ген кодує новий елемент моделі транскрипції, який діє як гетеродимерний транскрипційний фактор. Комплекс “часовий” ген-BMAL1 активує низку генів, у т.ч. гени криптохрому (*mCry1*, *mCry2*).

Дослідження показали, що криптохроми відіграють важливу роль в управлінні циркаданими ритмами ссавців. Мутації *mCry1* чи *mCry2*

спричинюють вкорочення і подовження циркадіанного періоду в мишей, в той час як *mCry1/mCry2* подвійні мутації повністю нівелюють циркадіанний ритм як і молекулярні коливання *mPer1* і *mPer2* експресії гена в СХЯ. Більш того, *Cry* протеїни є потужними інгібіторами *CLOCK-BMAL1*-спричиненої транскрипції, ймовірно криптохроми відіграють важливу роль як елементи зворотнього зв'язку водія ритму.

Прикладом можуть слугувати кроти підвиду *Spalax ehrenbergi*, адаптовані до підземного життя. Хоч ці гирзуни абсолютно сліпі, володіють лише нерозвиненими підшкірними рудиментами очей, їх щоденний ритм активності підпорядковується циклу світло-темрява. Дослідженнями, проведеними Avivi A. et al. (2001) щодо молекулярного аналізу комплексу *CLOCK/MOP3*, доведено надходження "світлової" інформація до біологічного годинника за участі криптохромних генів. Ці гени діють і як фоторецептори, і як вагомні елементи механізму зворотнього зв'язку в біологічному годиннику. Експерименти, проведені на клонуваних *Cry1* і *Cry2* генах дали змогу виявити, що *Cry1*-ген є значно ближчий до людського гомолога, ніж до мишачого. Знайдено дві ізоформи *Cry2*-гена, які відрізняються 5'-кінцем і визначають власну експресію в популяціях *Spalax*. *Cry1* і *Cry2* іРНК ідентифіковано в СХЯ гіпоталамуса, очах, гарднеровій залозі тварин, а також значна кількість міститься в периферичних тканинах. Незважаючи на сліпоту та життя кротів у темряві, *Cry* гени у популяціях *Spalax* функціонують подібно, хоча й не ідентично, до таких у зрячих тварин.

Abraham D. та співавт. (2000) спостерігали за поведінкою та фізіологією мишей з подвійною мутацією в *Per2/Cry1* в умовах трьох різних світлових режимів. За умов циклу світло-темрява, активність цих мишей пригнічувалась світлом, тоді як за умов постійної темряви, мутанти втрачали циркадіанну ритмічність, однак проявляли чіткі ультрадіанні ритми. За умов постійного освітлення високої інтенсивності, циркадіанні ритми відновлювалися на поведінковому рівні з різко вкороченим ендogenous періодом.

Згідно з сучасними уявленнями, на роль провідного водія ритму (пейсмейкера) добового періодизму в головному мозку ссавців претендують супрахіазматичні ядра гіпоталамуса (СХЯ). Ці структури мають близько 20 аферентних і стільки ж еферентних зв'язків з кірковими й підкірковими структурами мозку. Три основних аферентних входи – ретиногіпоталамічний, генікулогіпоталамічний і серотонінергічний – забезпечують основний приплив інформації в СХЯ із зовнішнього й внутрішнього середовища.

Через ретиногіпоталамічний тракт СХЯ одержують інформацію про зовнішню освітленість, відповідно до якої модулюється пейсмейкерна активність. Навіть ультрафіолет викликає у фоторецепторних пейсмейкерах СХЯ специфічні зміни, пов'язані зі сприйняттям фотосигналу в цих клі-

тинах. Частина з ретиногіпоталамічних проєкцій є глутаматергічними, а інша частина – ГАМК-ергічними. Припускають, що первинним хімічним аналогом світла є, ймовірно, не ГАМК чи глутамат, а дофамін.

Через NMDA-рецептори (N-метил-D-аспаратат-рецептори) і вторинний посередник – окис азоту – глутамат доносить інформацію про фотосигнал на ВІП-пейсмейкери вентролатерального відділу СХЯ, а можливо, і в інші клітини, що містять NO-синтазу. У підсумку світлові імпульси в суб'єктивний день викликають у ВІП-вмісних нейронах негайну експресію гена *c-Fos*, що запускає синтез відповідного імуноспецифічного білка мРНК і цАМФ-залежне фосфорилування ферментних білків. У кінцевому результаті зазначені фотоефекти супроводжуються зростанням вмісту ВІП-, гастрин-рилизинг- і Y-пептидів у вентролатеральному відділі СХЯ, але не дорсомедіальному. Встановлено, що описаний каскад молекулярних процесів у СХЯ спостерігається вже на 11-й годині після розкриття очних щілин у триденних хом'ячків. У суб'єктивну ніч навіть одиничний імпульс світла супроводжується в дорослих щурів і хом'ячків негайною експресією іншого специфічного гена – *jun-B* – і синтезом відповідного йому білка AP-1. Обидва імуноспецифічних білка мають, ймовірно, відношення до модуляції пейсмейкерної активності СХЯ, а також до механізму синхронізації зовнішніми циклами, в т. ч. й світло-темновими, ЦР активності пейсмейкерних клітин. Крім того, ці білки є маркерами пейсмейкерних нейронів дорсомедіального й вентролатерального відділів СХЯ. Доведено дві моделі циркадіанної організації і пейсмейкерної активності нейронів СХЯ: для нічних і денних тварин.

ГАМК-ергічні ретиногіпоталамічні волокна також закінчуються на ВІП-вмісних клітинах СХЯ, де ідентифіковані ГАМК-А-рецептори. У суб'єктивний день ГАМК-А-активація пригнічує імпульсну активність і відповіді ВІП-клітин на стимуляцію оптичного тракту, а в суб'єктивну ніч – навпаки, підсилює останній ефект, не впливаючи на перший. З іншого боку, показано, що ГАМК-ергічна стимуляція збільшує метаболічну активність серотоніна в СХЯ, що опосередковується через ГАМК-В-рецептори.

Таким чином, глутамат- і ГАМК-ергічні ретиногіпоталамічні проєкції здійснюють реципрокний контроль у СХЯ зовнішнього світло-темнового циклу. Певний внесок у цей контроль роблять, ймовірно, Y-пептидергічні волокна генікулогіпоталамічного тракту, що проєктується з інтергенікулятного листка на ті ж ВІП-пейсмейкери вентролатеральної ділянки СХЯ. Переконаливо продемонстроване виникнення істотних поломок у пристосуванні циркадіанної системи до мінливого світлового режиму, при uszkodженні цілісності інтергенікулятного листка чи його волокон. Однак стосовно генікулогіпоталамічного тракту залишається ще багато нез'ясованих

питань, щодо його взаємодії з ретиногіпоталамічними й серотонінергічними проекціями на СХЯ.

Отримуючи інформацію про стан зовнішнього освітлення від фоторецепторів сітківки, вони за участі широких аферентних проекцій направляють трансформовані сигнали до центрів гіпоталамуса, що контролює діяльність ендокринних залоз, а також до лімбічних і екстрапірамідних структур, які беруть участь в організації поведінки.

Незважаючи на те, що СХЯ здійснюють контроль над багатьма функціями організму, проекції нейронів цих ядер здебільшого не виходять за межі гіпоталамуса. Через контакти з гіпоталамічними нейроендокринними нейронами, що містять рилізінг-гормони, СХЯ регулюють добові ритми секреції гормонів гіпофіза. За допомогою контактів з автономними нейронами гіпоталамуса ці ядра надсилають свої сигнали до розташованих на периферії ендокринних залоз (надниркові, щитоподібна, підшлункова та статеві залози), викликаючи ритмічні зміни рівня синтезованих ними гормонів. Таким чином, в якості передавача ЦР від СХЯ до органів до органів і тканин на даний час може розглядатися весь комплекс гормонів, добові ритми яких контролюються циркадним осцилятором.

Для того, щоб виявити властивості осцилятора недостатньо визначити його фізіологічні показники впродовж доби. Необхідні спеціальні дослідження, які викликають штучне збурення системи. Цього досягають зміною режиму освітлення. У серіях експериментів, виконаних у нашій лабораторії, ми утримували тварин впродовж 7, 15, 30 діб в умовах постійного освітлення або постійної темряви, змінювали режим освітлення на 180° та ін. Циркадний осцилятор досить чутливий до зміни фотоперіоду. Цю функцію виконують близько 10 тис. спеціалізованих нейронів, які підтримують ендокринний ЦР і залучають інші функції організму до циркадної ритмічності. Проте СХЯ не єдиний осцилятор.

Експериментами на земноводних, птахів, ссавців нами встановлено місце і роль шишкоподібної залози як циркадного осцилятора. Позбавлена власних ритмозадавальних властивостей у ссавців, залоза забезпечує поєднання, координацію різних за періодом біологічних ритмів. Полісинаптичним шляхом до епіфіза мозку надходить інформація про зміну світлової й темної фаз доби. Симпатичні впливи через β -адренорецептори клітин залози регулюють захоплення пінеалоцитами з крові амінокислоти триптофану з подальшим синтезом основного епіфізарного гормону мелатоніну з підпорядкуванням чіткому циркаданному ритму. Мінімум утворення вказаного індолу припадає на світлову, а максимум – на темнову фазу доби. З цього ж приводу на стані шишкоподібної залози віддзеркалюється фактор сезонності – зростання продукції гормону з включенням фотоперіоду [7].

За рахунок мелатонінових рецепторів, виявлених у різних мозкових структурах і периферич-

них органах, гормон контролює стан гіпоталамо-гіпофізарної системи й активність ендокринних залоз. Крім того, за механізмом зворотного зв'язку він втручається в діяльність самих СХЯ. Унікальним положенням на стику нервової й ендокринної систем обумовлена своєрідна модуляторна роль епіфіза мозку, здатного інтегрувати різні екзогенні й ендогенні сигнали, трансформуючи їх у гормональну відповідь. Володіючи широким спектром ефектів, мелатонін може відігравати також роль ендокринного синхронізатора ритмічних процесів, запускати ЦР деяких фізіологічних показників. Показано, що синхронізуюча дія мелатоніну визначається тільки при введенні його в певні періоди доби, відповідно до пізніх вечірніх і ранніх нічних годин. Встановлено, що такі ефекти зумовлені як функціональною активністю шишкоподібної залози впродовж доби, так і різною щільністю рецепторів мелатоніну в СХЯ, через які гормон здійснює підстроювання ритмів циркаданного осцилятора.

Дефекти епіфізарної діяльності неминуче спричинюють поломку біоритмів, визначаючи їхню фазову неузгодженість, що особливо виражено в процесі старіння [1,2,8]. Також активно вивчаються механізми дії пептидних біорегуляторів (епіталаміну, епіталону) в якості їх подальшого застосування з метою профілактики прискороного старіння і вікової патології [1,8].

Проведені в нашій лабораторії епіфізектомія, моделювання гіпер- та гіпофункції епіфіза мозку, введення мелатоніну і серотоніну дозволили визначити участь шишкоподібної залози в синхронізації ЦР (В.П. Пішак, 1985-2006) [9-12]. Роботи І.І.Заморського [4,5] розвиваються й обґрунтовуються нові спрямування функціонування фотоперіодичної системи головного мозку. Встановлено, що властивості циркаданної ритмічності зазнають вікових змін. У процесі старіння спостерігається неухильне зниження амплітуди, середнього рівня коливань різних показників імунної системи [6]. Такі дефекти торкаються і вікових порушень функції нирок [14]. Досліджено, що блокада синтезу простагландинів за умов гіпофункції шишкоподібної залози призводить до більш істотних змін інтегральних характеристик хроноритмів функцій нирок порівняно з блокадою синтезу простагландинів на тлі гіперфункції органа [3].

Нами обґрунтовано ефекти впливу стресу на хроноритми ренальних функцій і залежність десинхронізації від тривалості фотоперіоду. Серією досліджень показано порушення хроноритмічності впорядкованості функцій нирок під впливом солей важких металів. Ведуться наукові розробки щодо діяльності щитоподібної, надниркових залоз у циркаданній залежності від шишкоподібної залози.

Однак ціла низка питань часової організації біосистем залишаються нез'ясованими. Вищенаведені відомості підкреслюють необхідність проведення подальших досліджень місця і ролі окре-

мих структур хроно- та фотоперіодичної систем головного мозку в біоритмічній організації. Перспективними напрямками хронобіології залишаються перенесення експериментальних критеріїв у площину хрономедицини, розробка методів профілактики десинхронозів та ін.

Література

1. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. – СПб: Наука, 2003. - 467 с.
2. Бондаренко Л.А. Значение взаимодействия факторов внутренней и внешней среды в регуляции функциональной активности пинеальной железы: Автореф. дисс. ... докт. биол. наук: 14.01.14 (Институт эндокринологии и обмена веществ АМН Украины). К., 2003.- 36 с.
3. Булик Р.С. Роль простагландинів у регуляції хроноритмів функцій нирок. Автореф. дис. ... к.мед.н. – Вінниця, 2004. – 21 с.
4. Заморський І.І. Фотоперіодичний компонент механізмів адаптації до гострої гіпоксії. Автореф. дис... д.мед.н. – Київ, 2000. – 35 с.
5. Заморський І.І., Пишак В.П. Функциональная организация фотопериодической системы мозга // Усп. физиол. наук.-2003.-Т.34, №4.- С.37-53.
6. Захарчук О.І. Участь шишковидного тіла в сезонних змінах циркадіанного ритму неспецифічної адаптації у старих щурів. Автореф. дис. ... к.мед.н. – Львів, 1993. – 22 с.
7. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И., Малиновская Н.К., Анисимов В.Н. Мелатонин в норме и патологии. – М.: Медпрактика, 2004.- 308 с.
8. Коркушко О.В., Хавинсон В.Х., Шатило В.Б. и др. Суточные ритмы мелатонинобразующей функции эпифиза у людей пожилого возраста // Успехи геронтологии.- 2004.- Вып. 15.- С.70–75.
9. Кривич Н.В. Хроноритми функцій щитовидної залози, екскреторної функції нирок у хворих на дифузний токсичний зоб та гіпотиреоз. Автореф. дис. ... к.мед.н. – Київ, 1998. – 18 с.
10. Пишак В.П. Функциональные связи эпифиза и почек у позвоночных. Автореф. дисс. ... д.мед.н. – Киев, 1985. – 33 с.
11. Пишак В.П., Мещишен І.Ф., Заморський І.І. Мелатонін: обмін та механізм дії // Бук. мед. вісник.– 2001.- Т.5, №1-2.– С. 3-15.
12. Ткачук С.С. Нейроендокринні та біохімічні механізми порушень стрес-лімітуючої та стрес-реалізуючої системи мозку у щурів з синдромом пренатального стресу. Автореф. дис. ... д.мед.н. – Київ, 2000. – 41 с.
13. Хронобиология и хрономедицина / Под ред. Комарова Ф.И., Рапопорта С.И. - М.: Триада-Х, 2000. – 488 с.
14. Черновская Н.В. Функциональное состояние почек эпифизектомированных крыс в постнатальном периоде. Автореф. дисс. ... к.биол.н. – Львов, 1987. – 18 с.

MECHANISM OF PINEAL PARTICIPATION IN THE PROVISION OF CIRCADIAN RHYTHMICITY OF PHYSIOLOGICAL FUNCTIONS

V.P.Pishak, R.Ye.Bulyk

Abstract. The paper deals with bibliographical information and the authors' own studies pertaining to the central mechanisms of the forming of circadian rhythms and the participation in them of pineal gland. The results of regulation of the body's physiological functions under conditions of the development of desynchronization have been analyzed.

Key words: biological rhythms, pineal gland, melatonin, desynchronization.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №4.- P.4-7

Надійшла до редакції 30.06.2006 року

УДК 616.831-053.9

*О.В.Коркушко, В.Б.Шатило***ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЕПІФІЗА МОЗКУ ПРИ СТАРІННІ:
ШЛЯХИ КОРЕКЦІЇ ДЕСИНХРОНОЗУ**Відділення клінічної фізіології і патології внутрішніх органів (зав. – акад. АМН України, проф. О.В.Коркушко)
Інституту геронтології АМН України, м.Київ

Резюме. У статті на основі власних досліджень та джерел літератури наведено відомості щодо функціонального стану ендogenous регулятора хроноритмів – епіфіза мозку – у процесі старіння та можливих шляхів корекції десинхронозу. Показано вагоме значення пеп-

тидних препаратів щодо функціональної активності шишкоподібної залози.

Ключові слова: старіння, біологічні ритми, десинхроноз, епіфіз мозку, мелатонін, епіталон, епіталамін.

Вступ. Універсальною властивістю живої природи є біологічні ритми, завдяки яким здійснюються пристосувальні реакції організму до мінливих умов навколишнього середовища. Більшість фізіологічних процесів на різних рівнях організації – від молекулярного до організмозного і популяційного – проходять із визначеною періодичністю. Ритми окремих показників і функцій у нормі синхронізовані між собою, що забезпечує високу надійність функціонування організму.

Порушення внутрішньої структури біоритму, тобто зміна його амплітуди, періоду, зміщення акрофази (максимуму), а також неузгодженість ритмів між собою призводять до т. з. десинхронозів – функціональних порушень, що через визначений часовий період трансформуються в патологічні стани і захворювання.

У людей відомими наслідками десинхронозу є порушення сну і настрою, сезонна депресія, артеріальна гіпертензія з нічним підвищенням кров'яного тиску [4,9], сезонні загострення виразкової хвороби, бронхіальної астми, колагенозів та інших хронічних захворювань.

Актуальною проблемою є добова періодичність фатальних кардіоваскулярних випадків (інфаркт міокарда, інсульт, порушення ритму, раптова коронарна смерть тощо) з вираженим зростанням частоти в ранкові години [4,7]. Традиційні лікувально-профілактичні заходи недостатньо ефективні щодо запобігання цим випадкам. У зв'язку з цим необхідно розробляти нові профілактичні стратегії, що базуються на принципах хронодіагностики, хронопрофілактики і хронотерапії.

В останні десятиліття активно досліджуються механізми формування циркадіанних (білядобових) і циркануальних (сезонних) біоритмів. Прийнято концепцію про циркадіанну систему організму, функціональними ланками якої є супрахіазматичні ядра гіпоталамуса, шишкоподібна залоза (епіфіз мозку), сітківка і нервові шляхи, що їх сполучають. Супрахіазматичні ядра розглядаються як основний генератор біоритмів більшості функцій організму, що надзвичайно чутливий до впливу різних чинників навколишнього середовища (світло, електромагнітні поля, радіація тощо). Іншим найважливішим регулятором активності супрахіазматичних ядер є нейрогормон

мелатонін, що виробляється здебільшого в епіфізі мозку в темновий проміжок доби. Добовий ритм секреції мелатоніну, у свою чергу, регулюється нервовими імпульсами, що надходять від сітківки і гіпоталамуса. Світло майже повністю пригнічує продукцію мелатоніну в епіфізі, тоді як у темряві відбуваються інтенсивний синтез і секреція мелатоніну [9].

Пильна увага до біологічно активних речовин епіфіза не випадкова. Незважаючи на досить незначні розміри, шишкоподібна залоза відіграє винятково важливу роль у функціонуванні організму. Вона бере участь у регуляції добових і сезонних біоритмів, стану центральної нервової системи і залоз внутрішньої секреції, імунної системи, артеріального тиску і температури тіла, у забезпеченні антиоксидантного і протипухлинного захисту організму.

Діагностика функціональної недостатності епіфіза заснована на виявленні низької нічної екскреції із сечею метаболіту мелатоніну 6-гідроксимелатонінсульфату або низької концентрації мелатоніну в плазмі крові о 2-3 год ночі. На жаль, обидві методики поки малодоступні для широкої практики через відносно високу вартість радіоімунних і імуноферментних наборів, а також відповідних аналізаторів. Для відбору осіб із імовірною функціональною недостатністю епіфіза мозку можна використовувати менш інформативний тест вимірювання температури тіла о 16.00 год і 04.00 год. Значна різниця денної і нічної температур (більше 0,7 градуса) свідчить про збережену мелатонінутворювальну функцію епіфіза мозку [6].

Починаючи з 3-ї декади життя людини, у результаті вікових і патологічних змін сітківки, супрахіазматичних ядер гіпоталамуса, симпатичних нейронів і власне шишкоподібної залози, відбувається поступове зменшення вироблення мелатоніну в епіфізі мозку. У літніх і старих людей рівень мелатоніну в крові вночі в 2-3 рази нижчий, ніж у молодих. А це, у свою чергу, призводить до порушення багатьох функцій організму, зокрема до формування вікового десинхронозу. При старінні зменшується амплітуда ритмів, відбувається зсув їхніх акрофаз і неузгодженість ритмів між собою.

Функціональна недостатність епіфіза мозку, що поступово розвивається, починаючи з 3-4-го десятиліття життя людини, розглядається як одна з найважливіших передумов прискореного старіння і вікової патології – атеросклерозу, артеріальної гіпертензії, остеопорозу, порушень сну, хвороби Альцгеймера та ін.

Проведені нами дослідження показали, що люди літнього віку зі збереженою мелатонінутворювальною функцією епіфіза мозку мають більш високі функціональні можливості організму і фізіологічний тип старіння [5,6].

Згідно із сучасними уявленнями, вікове ослаблення мелатонінутворювальної функції епіфіза пов'язано, переважно, з функціональними, а не структурними змінами. Тому активно розробляється новий напрямок профілактики і лікування десинхронозів, що полягає в корекції функціональної недостатності шишкоподібної залози в людей літнього і старечого віку.

Відновлення циркадіанного і циркануально-го ритмів мелатонінутворювальної функції епіфіза мозку є також одним із перспективних напрямів профілактики прискореного старіння.

Для корекції функціональної недостатності епіфіза використовуються мелатонін і пептидні препарати – епіталамін і епіталон [1,3,8,10]. Епіталамін є фармакопейним (РФ) поліпептидним препаратом, отриманим методом екстракції з епіталамо-епіфізарної ділянки телят. Тетрапептид епіталон синтезований на підставі вивчення амінокислотного складу епіталаміну. Обидва препарати створені в Санкт-Петербурзькому інституті біорегуляції і геронтології СЗО РАМН під керівництвом член-кореспондента РАМН, професора В.Х.Хавінсона.

Проф. Л.О.Бондаренко з Харківського інституту проблем ендокринної патології ім. В.Я.Данилевського в експерименті встановила, що однократне введення мелатоніну підвищує захоплення гормону пінеалоцитами і збільшує його концентрацію в крові. Однак при тривалому введенні мелатоніну відзначене зменшення захоплення і пригнічення функціональної активності пінеалоцитів [2]. Отже, мелатонін є засобом замісної терапії і не виявляє нормалізуючого впливу на біосинтез мелатоніну в епіфізі мозку. Більше того, при тривалому застосуванні фармакологічних доз мелатоніну можливе зниження ендогенної продукції гормону.

У проведеному нами дослідженні відзначено, що в людей літнього віку двотижневий пероральний вечірній прийом мелатоніну в дозі 3,0 мг призводить до значного підвищення нічного рівня гормону в плазмі крові і збільшення амплітуди добового ритму концентрації мелатоніну [6]. Відновлення добового ритму вмісту мелатоніну в плазмі крові призвело до нормалізації порушених внаслідок старіння добових ритмів серцево-судинної системи, вегетативної регуляції і температури тіла. Під впливом мелатоніну зменшується реакція серцево-судинної системи на дозовану

психоемоційну пробу, що свідчить про зростаючу стійкість організму до стресового впливу.

Іншими сприятливими ефектами мелатоніну є підвищення фізичної і психомоторної працездатності, поліпшення ліпідного спектра сироватки крові (зниження загального холестерину, бета-ліпопротеїдів та індексу атерогенності), нормалізація сну (зменшення часу засинання, збільшення глибини і тривалості нічного сну).

Водночас необхідно підкреслити, що при призначенні людям літнього віку мелатоніну в дозі 3,0 мг рівень гормону в крові більш ніж у 2 рази перевищував його концентрацію в здорових молодих людей. Окрім того, відсутність даних літератури щодо безпеки тривалого застосування фармакологічних доз мелатоніну значно обмежує спектр його використання з профілактичною і лікувальною метою. Для корекції функціональної недостатності епіфіза варто призначати значно менші дози мелатоніну (0,3-0,5 мг) порівняно з тими, котрі наразі широко використовуються для лікування порушень сну й інших проявів десинхронозу (1,0-6,0 мг). До з'ясування питань безпеки тривалого застосування мелатоніну він може використовуватися короткими курсами (2-4 тижні). Перед призначенням мелатоніну необхідно оцінити стан мелатонінутворювальної функції епіфіза шляхом визначення концентрації мелатоніну в плазмі крові о 2-3 год ночі або рівня нічної екскреції 6-сульфатоксимелатоніну із сечею. Мелатонін недоцільно призначати людям зі збереженою мелатонінутворювальною функцією епіфіза.

На відміну від мелатоніну, пептидні препарати епіфіза впливають на функціональну активність шишкоподібної залози. При зниженій функції епіфіза епіталамін і епіталон виявляють м'який стимулювальний вплив на механізми ендогенного синтезу мелатоніну, що призводить до помірного підвищення рівня гормону в крові в темновий період доби. У людей зі збереженою мелатонінутворювальною функцією епіфіза введення пептидних препаратів не призводить до стимулювального або пригнічуючого впливу на продукцію ендогенного мелатоніну [6]. Тому призначення епіталаміну й епіталону не вимагає попередньої оцінки функціонального стану епіфіза.

Для відновлення мелатонінутворювальної функції епіфіза пептидні препарати застосовуються двотижневими курсами двічі на рік.

Пептидні препарати епіфіза викликають зацікавленість не тільки як модулятори ендогенного синтезу мелатоніну, але й у зв'язку з іншими сприятливими ефектами. Вони сповільнюють вікові зміни нейроендокринної регуляції і репродуктивної функції, впливають на ліпідний і вуглеводний обмін, виявляють імуномодулювальні властивості, підвищують антиоксидантний статус організму. В експерименті епіталамін і епіталон зменшували частоту розвитку злоякісних пухлин і збільшували тривалість життя тварин, тобто виявляли геропротекторні властивості.

У спільних дослідженнях співробітників Інституту геронтології АМН України і Санкт-Петербурзького Інституту біорегуляції і геронтології СЗО Російської АМН геропротекторні ефекти епіталаміну підтверджені в людей літнього віку з різними варіантами прискореного старіння (ІХС, церебральний атеросклероз, хронічний обструктивний бронхіт, остеопороз) [5]. Під впливом періодичного курсового уведення епіталаміну (6 курсів впродовж трьох років) відбулося зменшення ступеня постаріння функціональних систем організму, підвищення фізичної і розумової працездатності, поліпшення показників клітинного імунітету, ліпідного і вуглеводного обмінів, підвищилася мінеральна насиченість і щільність кісткової тканини. Результати цих досліджень свідчать про стабілізацію і навіть "омолодження" деяких фізіологічних функцій у людей літнього віку. Більше того, у групі прискорено старіючих хворих на ІХС, що отримували епіталамін, помітно зменшилися показники дезадаптації серцево-судинної та загальної смертності порівняно з контрольною групою.

Література

1. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. – СПб: Наука, 2003. - 467 с.
2. Бондаренко Л.А. Значение взаимодействия факторов внутренней и внешней среды в регуляции функциональной активности пинеальной железы: Автореф. дис. ... докт. биол. наук: 14.01.14 (Институт эндокринологии и обмена веществ АМН Украины). – К., 2003.- 36 с.
3. Бутенко Г.М., Коркушко О.В., Лабунец И.Ф. и др. Влияние пептидного фактора эпифиза на возрастные изменения функций иммунной и эндокринной систем: клинико-экспериментальное исследование // Ж. Акад. мед. наук Украины.- 2002.- Т.8, N 3.- С.457–471.
4. Коркушко О.В., Писарук А.В., Шатило В.Б. и др. Анализ variability ритма сердца в клинической практике: возрастные аспекты. – К: ИВЦ "Алкон", 2002.- 190 с.
5. Коркушко О.В., Хавинсон В.Х., Шатило В.Б. и др. Суточные ритмы мелатонинобразующей функции эпифиза у людей пожилого возраста // Успехи геронтологии.- 2004.- Вып. 15.- С. 70-75.
6. Коркушко О.В., Хавинсон В.Х., Шатило В.Б., Магдич Л.В. Влияние пептидного препарата эпиталамина на суточный ритм мелатонинобразующей функции эпифиза у людей пожилого возраста // Бюл. эксперим. биол. и мед.- 2004.- Т.137, №4.- С. 441-443.
7. Коркушко О.В., Шатило В.Б., Шатило Т.В. Анализ вегетативной регуляции сердечного ритма на различных этапах индивидуального развития человека // Физиол. человека. - 1991.- Т. 17, N 2.- С.31–39.
8. Хавинсон В.Х., Морозов В.Г. Пептиды эпифиза и тимуса в регуляции старения.- Санкт-Петербург: Фолиант, 2001.- С. 65–75.
9. Хронобиология и хрономедицина / Под ред. Ф.И. Комарова. – М.: Медицина, 2000. – 400 с.
10. Khavinson V.Kh., Malinin V.V. Gerontological aspects of genome peptide regulation. – Basel: Karger, 2005. – 104 p.

FUNCTIONAL CONDITION OF THE PINEAL GLAND IN AGEING: THE WAYS OF DESYNCHRONOSIS CORRECTION

O.V.Korkushko, V.B.Shatylo

Abstract. At the base of practical experience and literature data, the information about functional state of chronorhythms endogenous regulator – the pineal gland – in ageing and possible ways of desynchronosis correction are going in this article. The important role of the pineal peptide preparations concerning the functional activity of pineal gland is shown.

Key words: ageing, biological rhythmus, desynchronosis, pineal gland, melatonin, epitalon, epitalanin.

Institute of Gerontology of Ukraine's AMS (Kiev)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №4.- P.8-10

Надійшла до редакції 22.06.2006 року

УДК 612.67: 616-003.96:577.3

*В.Х.Хавинсон, В.В.Малинин***МЕХАНИЗМЫ АДАПТОГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ
ПЕПТИДНЫХ БИОРЕГУЛЯТОРОВ ПРИ СТАРЕНИИ**Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН
(дир. – чл.-кор. РАМН, проф. В.Х.Хавинсон), Россия

Резюме. Увеличение продолжительности активной жизни человека является одной из важнейших задач геронтологии и профилактической медицины. Развитие геронтологии на современном этапе способствует расширению представлений о механизмах старения и открывает новые возможности создания физиологически адекватных для человека пептидных геропротекторных средств. Многоплановое изучение механизмов действия

пептидов свидетельствует о том, что вещества этого класса наиболее полно отвечают таким требованиям. Данные о нормализующем влиянии пептидов на возрастные гормонально-метаболические, иммунологические и генетические изменения дополняются результатами изучения механизмов адаптогенного действия этих веществ.

Ключевые слова: пептидные биорегуляторы, адаптация, старение.

В настоящее время деятельность человека осуществляется в условиях возрастания интенсивности и продолжительности действия неблагоприятных физико-химических и информационно-семантических факторов среды. Ускоряющаяся урбанизация, хронические нервно-эмоциональные нагрузки, техногенные аварии и катастрофы, повсеместное загрязнение почвы, воздуха и воды также обуславливают ухудшение экологической среды. Выполнение в этих условиях задач профессиональной деятельности, особенно связанных с физическими и нервно-эмоциональными нагрузками, может привести к предельному напряжению компенсаторно-приспособительных механизмов с последующим развитием необратимых проявлений дезадаптации и ускоренного старения. В связи с этим, одной из приоритетных задач современной геронтологии является профилактика ускоренного старения и возрастной патологии, направленная на увеличение продолжительности жизни и сохранение активного долголетия человека.

Известно, что процесс старения характеризуется сложным комплексом молекулярно-генетических и биохимических изменений, сопровождающихся дезорганизацией пептидергической системы регуляции функций организма. Изучение процессов возрастной инволюции органов и тканей организма выявило снижение продукции в них физиологически активных веществ пептидной природы и интенсивности синтеза белка, что позволило сделать вывод о важной роли пептидов в регуляции механизмов старения. Система пептидов рассматривается в качестве универсальной при нейроиммуноэндокринных взаимодействиях. Наряду с этим, пептидная регуляция физиологических функций организма осуществляется при участии тканеспецифических пептидов, поддерживающих клеточный гомеостаз. Несмотря на многоуровневую иерархию, механизмы пептидной регуляции гомеостаза выполняют единую задачу, а именно, – координируют процессы биосинтеза в клетках организма путем воздействия на экспрессию генов [2].

Учитывая важную физиологическую роль эндогенных пептидов в регуляции процесса ста-

рени, перспективным является изучение геропротекторных средств пептидной природы. Проблема разработки эффективных геропротекторных средств становится все более актуальной в связи с расширением диапазона неблагоприятных воздействий на организм человека и преждевременным развитием возрастной патологии [1]. Особенности адаптационных перестроек при воздействии факторов, вызывающих ускоренное старение, заключаются в том, что они формируются на фоне возрастных изменений нейрогуморальной регуляции и снижения синтеза тканеспецифических белков; в конечном счете это приводит к снижению резервных возможностей организма, кумуляции продуктов катаболизма, прогрессированию деструктивных процессов, нарушению функций клеток и развитию заболеваний. Несмотря на разнообразие теорий старения, имеется логическая взаимосвязь между действием всех установленных факторов, поэтапно запускающих генетическую программу клеточной дегенерации. Ведущая роль в этом принадлежит изменению уровня экспрессии различных генов, осуществляющих регуляцию процессов пролиферации, дифференцировки и гибели клеток. Все это подтверждает стохастичность этих явлений и значение индивидуальной устойчивости, как отдельных клеток, так и организма в целом, к различным стрессорным воздействиям.

При изучении биологических свойств пептидов установлено, что эти факторы принимают непосредственное участие в процессах тканеспецифической регуляции экспрессии генов и биосинтеза. В результате пептидной регуляции в клетках снижается скорость накопления патологических изменений (повреждения ДНК, мутации, злокачественная трансформация и т.п.) и повышается активность репаративных процессов, направленных на восстановление клеточного гомеостаза.

Установлено, что пептиды участвуют в регуляции как процессов дифференцировки, так и пролиферации клеток, изменяя функциональную активность генома и процессы синтеза белка в зависимости от состояния многоклеточной системы. Если рассматривать проявления жизни как эволюционный процесс обмена и воспроизведе-

ния генетической информации, то становится понятным значение и происхождение пептидных биорегуляторов. Как известно, на ранних этапах развития многоклеточных систем ведущая роль в процессах регуляции экспрессии генов принадлежит клеточным медиаторам. Поэтому одними из первых появляются медиаторные механизмы саморегуляции клеток, которые не имеют видовой специфичности, но обладают клеточной специфичностью, что позволяет им контролировать механизмы развития многоклеточных организмов. Сформировавшиеся на ранних этапах эволюции медиаторные системы, по-видимому, не утрачивают своего значения и после специализации клеток, являясь для них важным механизмом регуляции дифференциальной активности генов.

Результаты экспериментальных исследований пептидов подтвердили предположение о том, что пептидные биорегуляторы обладают свойством контролировать экспрессию генов и процессы синтеза белка в клетках. Так, при изучении механизмов действия пептидов установлено, что их влияние на экспрессию генов *IL-2* и *c-fos* обуславливает иммуномодулирующие, онкомодифицирующие и стресспротекторные свойства этих веществ. Пептиды обладают опиоидной активностью и оказывают модулирующее воздействие на содержание биогенных аминов (норадреналина, дофамина, 5-оксииндолуксусной кислоты, серотонина и гистамина) в коре головного мозга и сыворотке крови животных, воздействуя на центральные и периферические механизмы регуляции стресса и воспаления. Установлены механизмы геропротекторного действия коротких пептидов, связанные с активацией хроматина в лимфоцитах крови пациентов старческого возраста.

Адаптогенное и геропротекторное действие пептидов также связано с их воздействием на механизмы гормональной регуляции и антиоксидантной защиты. Введение пептидов тимуса и эпифиза мышам и крысам различных линий способствовало достоверному увеличению средней продолжительности жизни на 30-40% и подавлению роста спонтанных, индуцированных и перевиваемых опухолей у животных по сравнению с контролем. При этом у животных отмечались восстановление уровня мелатонина, ферментов анти-

оксидантной защиты и нормализация отдельных компонентов дыхательной цепи митохондрий. Введение пептидов эпифиза старым обезьянам способствовало достоверному восстановлению содержания мелатонина, кортизола и глюкозы в крови до уровня этих показателей у молодых животных.

Создание лекарственных средств на основе пептидов позволило разработать и внедрить в клиническую медицину новую технологию коррекции генетической предрасположенности организма к возрастной патологии и восстановления функций клеток, утрачиваемых с возрастом – биорегулирующую терапию. В ее основе лежит комплексное применение с профилактической и лечебной целью пептидных регуляторов генетической стабильности и клеточного метаболизма, что приводит к нормализации основных физиологических функций, повышению адаптационных возможностей и замедлению процесса старения организма. Применение пептидных препаратов тимуса и эпифиза у пациентов пожилого и старческого возраста приводило к восстановлению уровня мелатонина, показателей антиоксидантной защиты, иммунной, эндокринной и сердечно-сосудистой систем, а также функций мозга, что сопровождалось снижением смертности у этих лиц в 2 раза.

Расширение представлений о механизмах действия пептидов свидетельствует о перспективности применения пептидных биорегуляторов для профилактики ускоренного старения и возрастной патологии.

Литература

1. Лысенко А.В., Арутюнян А.В., Козина Л.С. Пептидная регуляция адаптации организма к стрессорным воздействиям. – СПб.: Изд-во ВМА, 2005. – 208 с.
2. Полякова В.О., Кветной И.М., Хавинсон В.Х. и др. Тимус и старение. – Успехи геронтологии. – 2001. – №8. – С. 50-57.
3. Южаков В.В., Хавинсон В.Х. Кветной И.М. и др. Действие вилона на морфологию радиочувствительных органов // IV съезд по радиационным исследованиям, Москва, 20-24 ноября, 2001. – С. 168-169.
4. Khavinson V.Kh., Malinin V.V. Gerontological aspects of genome peptide regulation. – Basel: Karger, 2005. – 104 p.

MECHANISMS OF THE ADAPTOGENIC ACTION OF THE PEPTIDE BIOREGULATORS IN AGING

V.Kh.Khavinson, V.V.Malinin

Abstract. A prolongation of the human life span is one of the most important tasks of gerontology and preventive medicine. The development of gerontology at present contributes to a broadening of concepts about aging mechanisms and opens up new opportunities of creating physiologically adequate peptide geroprotective remedies for man. A multiplanned study of the mechanisms of action of peptides is indicative of the fact that substances of this class meet such requirements in full measure. The findings, dealing with the normalizing effect of peptides on the age-related hormonal-metabolic and genetic changes are supplemented by the results of studying the mechanisms of the adaptogenic action of these substances.

Key words: peptide bioregulators, adaptation, aging.

St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology of the Russian Academy of Medical Science, (St. Petersburg, Russia)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №4.- P.11-12

Надійшла до редакції 27.06.2006 року

УДК 612.826.33:615.83

С.И.Рапопорт, Н.К.Малиновская

**ЭПИФИЗ – ОРГАН-МИШЕНЬ БИОТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ
ЕСТЕСТВЕННЫХ МАГНИТНЫХ ВОЛН**

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Россия

Резюме. Представлены материалы, свидетельствующие о влиянии магнитных бурь на эпифиз, выражающиеся в снижении продукции эпифизом мелатонина и нарушении ритмики его продукции. Установленные факты свидетельствуют о роли мелатонина в пато-

генезе сердечно-сосудистых заболеваний и влиянии магнитных бурь на продукцию мелатонина.

Ключевые слова: мелатонин, эпифиз, магнитные бури, сердечно-сосудистая патология.

Проблема воздействия солнечной активности на биологические объекты, в том числе человеческий организм, волнует как представителей фундаментальной науки, так и клиницистов. С тех пор как трудами А.Л.Чижевского были заложены основы подобных исследований, получивших в дальнейшем название «гелиобиология», проблем в сущности находилась в кризисном состоянии. С одной стороны она имела активных сторонников, продолжавших исследования с большим энтузиазмом, а с другой, скептики оспаривали и критиковали их результаты, считая гелиобиологию лженаукой. До сих пор это противостановление энтузиастов и скептиков полностью не изжито. Однако, исследования последних лет позволяют достоверно ответить на кардинальные вопросы и разрешить большую часть серьезных противоречий, связанных с проблемой [1].

Следует помнить, что проблема биологических эффектов солнечной активности междисциплинарная, и этим во многом объясняется как серьезная ограниченность использовавшихся в ней до недавнего времени методов, так и скудость идей о механизмах, ответственных за эти эффекты.

Нами было предложено изучить механизмы воздействия естественных магнитных волн на эпифиз, предполагая его возможное участие в их реализации.

Для этого рода предположений были серьезные основания. Эпифиз является нейроэндокринным органом и обнаружен у всех позвоночных. Эпифиз в процессе эволюции постепенно утратил фоторецепторную функцию и превратился в нейроэндокринную железу, продуцирующую собственные нейрогормоны в ответ на изменения освещенности окружающей среды. Элементы фоторецепторной эволюционной теории эпифиза можно обнаружить как в его строении, так и функции. У всех видов животных основной функцией эпифиза является передача информации о световом режиме в окружающей среде во внутреннюю среду организма, то есть поддержание физиологических ритмических колебаний его гомеостаза, опосредованное главным образом секрецией его основного гормона мелатонина (М) [1].

Морфологическое строение эпифиза хорошо описано в ряде фундаментальных работ [1]. У млекопитающих основными клеточными элемен-

тами эпифиза являются пинеалоциты, которые содержат большие богатые хроматином полиморфные ядра и крупные ядрышки. Описывают так называемые «светлые» и «темные» пинеалоциты. Наиболее характерной особенностью строения пинеалоцитов является наличие в их телах и отростках комплекса различного характера пузырьков, часть из которых имеет электронплотное содержимое. Полагают, что везикулы являются формой депонирования продуктов пинеалоцитов, таких как М и биогенные амины.

Наличие циркадианной ритмики артериального давления и центрального венозного давления у людей свидетельствует об участии М в регуляции функций сердечно-сосудистой системы. В пользу этого говорит также присутствие рецепторов к М в мышечном слое и эндотелии сосудов [1].

Эффекты М на органы сердечно-сосудистой системы обусловлены его выраженной анти- и прооксидантной активностью, способностью оказывать влияние на сосудистый тонус, регулировать частоту сердечных сокращений, ингибировать агрегацию тромбоцитов.

Механизмы, посредством которых М оказывает влияние на сосудистый тонус, включает в себя: связывание М с собственными рецепторами гладко-мышечных клеток и эндотелия сосудов, воздействие на адренергические и пептидергические субстанции (ВИП, субстанция Р), окончания периваскулярных нервов, воздействие на адренергические рецепторы или вторичные мессенджеры в цепи адренергической стимуляции гладкомышечного сокращения, блокирование серотонинергической стимуляции гладкомышечного сокращения, ингибирование секреции серотонина структурами ЦНС и тромбоцитами, вазопрессина гипоталамусом и норадреналина надпочечниками [2].

В эксперименте на крысах со спонтанной гипертонией выявлено стимулирующее влияние М на продукцию NO-синтазы клетками эндотелия сосудов с последующим увеличением продукции оксида азота и вазодилатацией. У пожилых женщин, находящихся в менопаузе, ежедневный прием М в дозе 1 мг, приводил к снижению цифр САД и ДАД.

Нами проведены исследования продукции М у мужчин больных нейроциркуляторной дистонией (НЦД), гипертонической болезнью II ста-

дии, ишемической болезнью сердца II ФК, III и IV ФК, всего 54 человека. Контрольную группу также составили лица мужского пола для исключения влияния фазы менструального цикла на продукцию мелатонина (табл. 1).

Установлено, что по мере увеличения тяжести сердечно-сосудистой патологии снижается не только продукция М в целом, но и резко нарушается ритмика его продукции между ночными и дневными уровнями (табл. 2).

В литературе имеются единичные исследования, в которых изучалось влияние колебаний естественных, а не искусственно смоделированных, электромагнитных полей (ЭМП) на продукцию М. В эксперименте на крысах, при содержании их в течение 2-х лет в условиях искусственного фотопериода, показано наличие сезонной ритмики продукции М с ритмом горизонтальной Н-компоненты ЭМП Земли (ЭМПЗ). В экспериментальных работах также выявлены изменения циркадианных ритмов физиологических функций животных в результате колебаний искусственных электромагнитных полей аналогичных по силе ЭМПЗ.

Для изучения влияния ЭМПЗ на секрецию М у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями были сформированы следующие группы больных: I группа – больные мужчины с патологией сердечно-сосудистой системы – 42 человека (табл. 3) от 24 до 78 лет (ср. возраст $56,6 \pm 0,6$ лет). Все больные находились на стационарном режиме. II – контрольная группа – 7 здоровых мужчин добровольцев от 20 до 34 лет ($26,3 \pm 1,4$ года).

Все больные I группы получали комбинированную или монотерапию: нитраты, блокаторы кальциевых каналов, транквилизаторы, аспирин, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, аденоблокаторы. Проводимая терапия оставалась неизменной у каждого больного во все изучаемые геомагнитные периоды, что позволило нам не учитывать фактор терапии при анализе полученных данных.

Оценка состояния ЭМПЗ проводилась по величине К-индекса за сутки. Данные К-индекса получались из обсерватории “Москва”. Характеристики электромагнитного поля Земли в зависимости от величины К-индекса.

Спокойный период: К-индекс < 15

Возмущение: 15 < К-индекс < 25

Буря: К-индекс > 25

Статистическая обработка материала включала оценку полученных данных методом ANOVA, использование стандартных методов вариационной статистики, расчет средних значений (m), Т-критерия Стьюдента и непараметрического теста Вилкоксона. Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Концентрация М определялась в суточной моче RIA- методом с использованием наборов с меченым тритием М в лаборатории Св. Къерана, Стокгольм, Швеция (руководитель проф. Л.Веттерберг).

Концентрация мелатонина в суточной моче больных сердечно-сосудистой патологией в различные периоды геомагнитной обстановки представлена в таблице 4.

Концентрация мелатонина в суточной моче лиц контрольной группы в различные периоды геомагнитной обстановки представлена в таблице 5.

В исследованиях на людях в условиях Крайнего Севера выявлено изменение суточной ритмики продукции М в периоды геомагнитных возмущений и бурь. У здоровых добровольцев в условиях высоких северных широт в разные сезоны года показана прямая корреляционная зависимость между колебаниями ЭМПЗ (по величине К индекса, измеряемого с трехчасовыми интервалами в течении суток) и суточным ритмом секреции М (суточный ритм продукции М определяли по его концентрации в слюне).

Определенное в исследовании подавление секреции М у больных сердечно-сосудистой патологией в ответ на различной интенсивности колебания ЭМПЗ, с одной стороны, свидетельствует о выраженной нестабильности мелатониновой системы у данной группы больных, а с другой, с учетом эффектов спектра эффектов М, обосновывает широко известные факты повышения частоты острых сердечно-сосудистых ситуаций в периоды нестабильной геомагнитной обстановки.

Полученные результаты свидетельствуют об абсолютно разнонаправленных реакциях мелатониновой системы на состояние ЭМПЗ в обследованных группах. В контрольной группе здоровых повышение продукции М возникает только на слабое колебание ЭМПЗ, а в период магнитных бурь секреция М практически идентична таковой в период спокойной геомагнитной обстановки. У больных сердечно-сосудистой патологией как слабые, так и сильные колебания геомагнитного поля приводят к достоверному подавлению продукции М.

Таким образом, выявленный нами факт достоверного повышения секреции М в периоды слабых колебаний ЭМПЗ у лиц контрольной группы подтверждает гипотезу о существовании регулирующих воздействий со стороны естественных ЭМП на продукцию М. В условиях крайних широт, а также в экваториальной зоне колебания ЭМПЗ могут являться одними из главных внешних регуляторов продукции эндогенного М.

Литература

1. Анисимов В.Н, Кветной И.М., Комаров Ф.И. и др. Мелатонин в физиологии и патологии желудочно-кишечного тракта. – М., 2000.- 183 с.
2. Бреус Т.К., Рапопорт С.И. Магнитные бури: медико-биологические и геофизические аспекты.- М.: Советский спорт, 2003.- 192 с.
3. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И., Малиновская Н.К., Анисимов В.Н. (под ред.) Мелатонин в норме и патологии. - М.: ИД Медпрактика, 2004. - 308 с.

Таблица 1

Количество и средний возраст больных в обследованных группах

Заболевание	Количество больных	Средний возраст
Нейроциркуляторная дистония	15	23,8±1,2
Ишемическая болезнь сердца II ф.к.	11	43,6±1,2
Ишемическая болезнь сердца III ф.к.	10	54,4±1,3
Ишемическая болезнь сердца IV ф.к.	3	56,9±2,2
Гипертоническая болезнь II ст.	15	38,1±1,1
Всего	54	44,3±3,4

Таблица 2

Концентрация мелатонина в моче больных с сердечно-сосудистой патологией и лиц контрольной группы в дневное и ночное время суток

Заболевание	Концентрация М в моче в дневное время (нмоль/л)	Концентрация М в моче в ночное время (нмоль/л)
Нейроциркуляторная дистония	0,154±0,016	0,237±0,03
Гипертоническая болезнь II ст.	0,121±0,009	0,153±0,006
Ишемическая болезнь сердца II ф.к.	0,123±0,01	0,171±0,007
Ишемическая болезнь сердца III ф.к.	0,121±0,009	0,148±0,01
Ишемическая болезнь сердца IV ф.к.	0,085±0,01	0,112±0,01
Контроль	0,123±0,006	0,211±0,01

Таблица 3

Распределение больных по нозологиям в I группе

Заболевание	Количество больных
Нейроциркуляторная дистония	9
Ишемическая болезнь сердца II ф.к.	9
Ишемическая болезнь сердца III ф.к.	10
Ишемическая болезнь сердца IV ф.к.	4
Гипертоническая болезнь II ст.	10
Всего	42

Таблица 4

Концентрация мелатонина в суточной моче больных сердечно-сосудистой патологией в различные периоды геомагнитной обстановки

Геомагнитная обстановка	Спокойный период	Возмущение	Буря
Концентрация мелатонина (нМоль/л)	0,15±0,008 */**	0,12±0,005**	0,12±0,005*

Примечание. * - достоверные различия между концентрацией М в моче больных в спокойный период и период бури; ** - достоверные различия между концентрацией М в моче больных в спокойный период и период возмущения

Таблица 5

Концентрация мелатонина в суточной моче здоровых лиц в различные периоды геомагнитной обстановки

Геомагнитная обстановка	Спокойный период	Возмущение	Буря
Концентрация мелатонина (нМоль/л)	0,145±0,01*	0,18±0,01 */**	0,15±0,01**

Примечание. * - достоверные различия между концентрацией М в моче здоровых в спокойный период и период возмущения; ** - достоверные различия между концентрацией М в моче здоровых в спокойный период и период возмущения и бури

EPIPHYSIS – THE TARGET-ORGAN OF BIOTROPIC ACTION OF NATURAL MAGNETIC WAVES

S.I.Rapoport, N.K.Malinovskaya

Abstract. Materials, indicative of the influence of magnetic storms on the epiphysis, manifesting themselves in a decrease of the rhythmicity of its production are presented/ The established facts are indicative of the role of melatonin in the pathogenesis of cardio-vascular diseases and the influence of magnetic storms on the melatonin output.

Key words: melatonin, epiphysis, magnetic storms, cardio-vascular pathology.

I.M.Sechenov Medical Academy (Moscow, Russia)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №4. - P.13-15

Надійшла до редакції 29.06.2006 року

Експериментальні та клінічні дослідження

УДК 159.937.53

С.М.Бондаревич

ХРОНОБИОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОГНОЗ ОБОСТРЕНИЙ ЗАБОЛЕВАНИЙ УРОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

Кафедра дифференциальной и экспериментальной психологии (зав. - проф. Б.И.Цуканов)
Одесского национального университета им. И.И.Мечникова

Резюме. В статье рассматриваются возрастные циклы проявления заболеваний урологического профиля в узловых точках или точках фазовой сингулярности – совпадение фаз начала и конца возрастных возрастных циклов и начала развития «предпочитаемых» болезней. Психологическая диагностика пациентов позволяет проводить анализ проявления и течения нарушений в разные периоды жизни индивида. Использование и применение современных теорий о роли психики в

возникновении и развитии хронической урологической патологии с учетом органогенеза, на основании фаз или циклов развития и течения жизни индивида способствуют целевому подходу в диагностических, лечебных, профилактических мероприятиях, долговременному прогнозированию.

Ключевые слова: «равновесный» тип темперамента, «фазовая сингулярность», «С-периодичность».

Развитие человеческой личности, ее появление, становление имеет онтогенетическую развертку во времени жизни с рядом критических точек, поворотных пунктов, периодов творческих взлетов и неудач. Структура временных свойств психики человека определяется тем, что в ее основе лежит реально переживаемая длительность. Она связана с ходом собственных (биологических) часов индивида. Непосредственно переживаемое время измеряется с помощью своеобразного «шага», функцию которого выполняет собственная единица времени индивида (t). Собственная единица времени представляет собой реальную временную зону, является жесткой величиной и сохраняет постоянство в течение времени жизни индивида в виде единичного кванта «действительного настоящего». Сумма непосредственно переживаемых длительностей в жизни индивида на основе единой временной организации человека составляет врожденные биологические ритмы или циклы. Биологические ритмы являются врожденными, жесткими, свободно - текущими и характеризуются высокой стабильностью [7]. Жизнь индивида от рождения до смерти разбита на ряд периодов, составляющих периоды и фазы психосоматического развития индивида. На основе циклоидной модели, на «стреле субъективного времени жизни индивида» в пределах «следа» большого биологического цикла существует ряд точек фазовой сингулярности, главными являются точки, совпадающие с началом и концом текущих больших циклов. Эти узловы точки определяют «поворотные пункты» жизненного пути человека, тот возраст, когда происходят «психологические переломы», а также проявляются признаки «предпочитаемых» заболеваний [3, 7].

Анализ данных группы больных показал, что урологическими заболеваниями страдают индиви-

ды, принадлежащие к определенному психологическому типу темперамента, это «равновесный» тип и связано это с эволюционным органогенезом. «Равновесный» тип темперамента ($t-0,9c$) играет роль своеобразной границы между сангвиноидной ($t-0,8c$) и меланхолидной ($t-1,0c$) группами темперамента, частично объединяя их черты [2,3,5,7,8].

Проведение психологической диагностики субъектов, страдающих урологическими заболеваниями, анализ статистических данных возраста больных от даты рождения до начала заболевания позволили выделить точки фазовой сингулярности проявления заболеваний, то есть место наименьшего сопротивления в организме оказывается наиболее уязвимым в конце текущего большого биологического цикла, или, его текущей четверти, а также дифференцировать характер проявления нарушений согласно психологической направленности индивида.

Цель исследования. Определить основные диагностические индивидуально-типологические параметры и провести анализ возрастных С-периодов с выделением точек фазовой сингулярности, дифференциация характера развития и течения нарушений у группы пациентов, страдающих заболеваниями урологического профиля. Это позволит расширить и конкретизировать диагностические, лечебные, профилактические мероприятия, будет способствовать длительному прогнозированию заболеваний урологического профиля и сопутствующей патологии.

Материал и методы. Исследуемая группа пациентов с заболеваниями урологического профиля разделена на три подгруппы: первая подгруппа - это больные с острой и хронической патологией – 468 человек, из них мужчины – 360 (77%), женщины – 108 (23%); вторая подгруппа -

пациенты с острой патологией или с обострением хронической патологии, получившие один или ряд курсов терапии – 209 человек, из них мужчины – 192 (91,86%), женщины – 17 (8,14%); третья подгруппа - пациенты с острым проявлением нарушений - 58 человек, мужчин – 37 (63%), женщин – 21 (36,2%).

Возраст пациентов составил: 15 лет – 2 человека; 16-21 год – 39 человек; 23-30 лет – 147 человек; 31-37 лет – 64 человека; 39-45 лет – 67 человек; 47-53 года – 43 человека; 54-60 лет – 53 человека; 62-68 лет – 30 человек; 69-76 лет – 12 человек; 77-81 год – 6 человек; 85 лет – 1 человек.

Длительность хронической патологии (анамнез) – от полугода до 10-20 лет, длительность (анамнез) острой патологии от суток до 1 месяца.

С целью диагностики использовались результаты объективного и субъективного обследования пациентов: анамнез, жалобы, данные объективного осмотра (состояние простаты при ректальном исследовании), лабораторные исследования (микроскопия выделений, анализ мочи, анализ крови, ультразвуковое исследование внутренних органов, рентгенодиагностика, ЭКГ).

Психологическая диагностика проводилась с помощью теста Г.Айзенка для определения типов темперамента по показателям экстраверсия-интроверсия (Э-И) и нейротизм-стабильность (Н-С). Оценка проводилась в баллах от 0 до 12 и от 12 до 24 по обеим осям [1,2,3,4]. Анализ показателей исследуемой группы по параметрам Э-И и Н-С позволил локализовать и выделить пациентов, относящихся к «равновесному» типу темперамента, то есть с показателями Э-И - 12+4, Н-С - 12+4 [2,3,8].

Используя данные длительности дыхательного цикла и частоты сердечных сокращений с помощью передаточного числа 1:4, С-периодичность для индивидов, подверженных заболеваниям урологического профиля составляет 7,65 года [7].

Результаты исследования и их обсуждение. Проведение психологической диагностики пациентов с заболеваниями урологического профиля позволило выделить, что основная группа больных располагается в пределах показателей по осям Э-И – 12+4 и Н-С – 12+4, это подтверждает их принадлежность к «равновесному» типу темперамента ($t = 0,9c$). Показательным в клиническом проявлении заболеваний по осям Э-И и Н-С является наличие субъективных и объективных проявлений нарушений функций разных органов (локализация и течение) хронической урологической патологии и сопутствующих заболеваний группы пациентов «равновесного» типа темперамента с экстравертной или интровертной тенденцией (дифференциация «предпочитаемых» заболеваний или «locus minoris resistentia» [2,3,5,7,8].

Сравнение расчетных и статистических возрастов пациентов показывает, что у «среднегруп-

повых индивидов» болезни начинаются в возрасте, определяемом через целое или дробное число прожитых больших биологических циклов, а начало болезни совпадает с концом цикла или с концом его четверти. Начало «предпочитаемых» заболеваний на основании циклоидной модели приходится на точки фазовой сингулярности или точки слияния временных фаз разных циклов в отдельные узловы точки, где конец предыдущего цикла сливается с началом следующего, на эти же точки приходится начало меньших периодов.

Анализ расчетных данных возрастных С-периодов и начала болезни у первой исследуемой подгруппы пациентов позволил четко локализовать точки фазовой сингулярности и периоды максимального проявления заболеваний.

Наибольшее число пациентов, страдающих заболеваниями урологического профиля, приходится на определенный возрастной период - это индивиды, которые прожили полный 3С-период, полный 5С-период, полный 7С-период. Первый период увеличения числа пациентов, страдающих заболеваниями урологического профиля, приходится на возраст, начинающийся с 22 до 30 лет (4С-период). Второй период максимального проявления заболеваний урологического профиля приходится на возраст от 38 до 45 лет (6С-период). Третий период максимального проявления урологической патологии приходится на возраст от 54 до 60 лет (8С-период). Анализ возрастных С-периодов показал: в 4С-периоде наблюдалось проявление заболевания у 147 человек (31,41%); в 6С-периоде наблюдалось проявление заболевания у 67 человек (14,31%); в 8С-периоде проявление заболевания наблюдалось у 53 человек (11,32%). Таким образом, точки фазовой сингулярности наиболее достоверного возрастного проявления нарушений приходятся строго на полный прожитый нечеткий возрастной С-период жизни индивида, его конец, совпадает с концом его последней четверти и началом следующего возрастного С-периода.

У второй исследуемой подгруппы больных проведен анализ показателей индивидуально-психологической диагностики, анализ расчетных возрастных данных от даты рождения до начала проявления болезни, проведена дифференциация течения болезни по С-периодам с выделением точек фазовой сингулярности и анализ характера проявления (острый, внезапный или обострение, рецидив) болезни.

Увеличение числа больных, страдающих урологическими заболеваниями, отмечается с конца 3С-периода, конца его последней четверти. Возраст пациентов – от 22 лет, составили 10 человек (4,75%).

Первая узловая точка или точка фазовой сингулярности приходится на конец текущего 4С-периода, конец его последней четверти - 3.3/4С-периода, возраст - 28 лет, составили 34 человека (16,3%). На начало следующего 5С-периода, начало его первой четверти – 4.1/4С, возраст

31-32 года, приходится 9 человек (4,3%). Первый возрастной период «психологического перелома», когда происходит совпадение начала проявления «предпочитаемого» заболевания, с точкой фазовой сингулярности на «стреле субъективного времени жизни» индивида, включает конец текущего 4С-периода, конец его последней четверти и начало следующего 5С-периода, начало его первой четверти. Данный возрастной период приходится на возраст 28-32 года, и составляет 43 человека (20,57%).

Вторая узловая точка или точка фазовой сингулярности приходится на конец текущего 6С-периода, конец его последней четверти - 5.3/4С-периода - это 16 человек (7,65%) и начало следующего 7С-периода, начало его первой четверти, что составило 8 человек (3,82%). Вторая точка фазовой сингулярности приходится на возраст 44-46 лет, и составила 24 человека (11,48%).

Третья узловая точка или точка фазовой сингулярности, приходится на конец текущего 7С-периода, конец его последней четверти - 6.3/4С-периода, это 18 человек (8,61%) и начало следующего 8С-периода, начало его первой четверти - 7.1/4С-периода, это 5 человек (2,39%). Третья точка фазовой сингулярности приходится на возраст - 52-54 года, что составило 23 человека (11%).

Анализ основных индивидуально-психологических параметров исследуемой группы пациентов по показателям Э-И и Н-С, анализ возрастных С-периодов, позволили четко дифференцировать характер клинических проявлений нарушений, как в течение текущих С-периодов, так и всего жизненного пути индивида. Проявление и дальнейшее течение болезни у исследуемой группы характеризуется тем, что на начало текущего С-периода, на начало его первой четверти болезнь носит внезапный, стремительный характер, с деструктивным процессом, острой болью, отличается наличием яркой картины нарушений, лавиноподобным течением. Эти больные обнаруживают нетерпеливость, торопят процесс восстановления. Клинические проявления нарушений у исследуемой группы в конце текущего С-периода, в конце его последней четверти характеризуются вялотекущим, рецидивирующим течением, длительным анамнезом болезни. Эти больные восстанавливаются медленно, через время после лечения.

Анализ индивидуально-психологических параметров исследуемой группы пациентов показывает, что на начало текущего С-периода, начало его первой четверти приходится большее число индивидов «равновесного» типа темперамента с экстравертной тенденцией (<12+4); на конец текущего С-периода, конец его последней четверти приходится большее число индивидов «равновесного» типа темперамента с интровертной тенденцией (>12-4). На начало возрастных С-периодов - текущих 4С, 5С, 6С, 7С-периодов отмечается преобладание пациентов с острыми клиническими проявлениями нарушений, с внезапным

развитием болезни. Конец текущих С-периодов - 8С, 9С, 10С, 11С, характеризуется преобладанием пациентов с вялотекущим, неманифестным, рецидивирующим течением болезни [2,3,7].

Анализ возрастных данных третьей исследуемой подгруппы пациентов позволил дифференцировать временную развертку острых проявлений нарушений заболеваний урологического профиля. Так, было выделено, что наибольшее число «острых» больных приходится на 4С-период, это возрастная группа от 23 до 28 лет, составила 19 человек (32,7%). Причем, основное число больных - 15 человек (25,9%) приходится на возраст 28 лет, или конец текущего 4С-периода, конец его последней четверти - это узловая точка максимального проявления нарушений или точка фазовой сингулярности.

Анализ возрастных данных группы пациентов проявления нарушений по С-периодам позволил выделить, что наибольшее число обратившихся пациентов приходится на конец текущих С-периодов, на конец их последних четвертей. Характер клинических проявлений нарушений имеет строгую дифференциацию, он зависит от текущего С-периода. В начале текущего С-периода, начале его первой четверти - клинические проявления нарушений внезапные, острые, с лавиноподобным течением. В конце текущего С-периода, конце его последней четверти - клинические проявления нарушений подострые, неманифестные, вялотекущие, рецидивирующие.

Таким образом, проведение индивидуальной психологической диагностики позволяет четко локализовать урологическую патологию, сопутствующие заболевания. Анализ возрастных С-периодов позволяет строго выделить точки фазовой сингулярности максимального проявления заболеваний урологического профиля, локализовать временные зоны начала проявления болезни, прогнозировать течение болезни.

Выводы и перспективы последующих исследований

1. Проявление заболеваний урологического профиля строго приходится на точки фазовой сингулярности, когда совпадение фаз возрастной периодизации и начало болезни совпадают, то есть, обострение заболевания строго приходится на конец текущего С-периода, на конец его последней четверти и на начало следующего С-периода, на начало его первой четверти.

2. Первый период максимального проявления заболеваний урологического профиля приходится на возраст 28-32 лет. Второй период максимального проявления заболеваний урологического профиля приходится на возраст 44-46 лет. Третий период максимального проявления заболеваний урологического профиля, приходится на возраст 52-54 года.

3. Характер клинических проявлений нарушений имеет четкую дифференциацию по С-периодам. На начало текущего С-периода, на начало его первой четверти приходится большее чис-

ло індивидів «рівновесного» типу темперамента с екстравертної тенденцією і острым проявленням порушень; на кінець текущего С-періода, на кінець його останньої чверті приходить більше число індивидів «рівновесного» типу темперамента с інтровертної тенденцією і подострым, вялотекущим проявленням порушень.

4. Даний підхід дозволяє краще, розширити діагностичні, лікувальні, профілактичні заходи, сприяє тривалому прогнозуванню захворювань урологічного профіля і супутуючих порушень. Це відкриває перспективи розвитку в діагностиці, терапії, прогнозуванні захворювань різних профілів, відкриває можливості розвитку профілактичної медицини майбутнього.

Література

1. Айзенк Г.Ю. Психологія: Польза і вред. Смысл и бессмыслица. Факты и вымысел / Г.Ю.Айзенк; В.В.Гуринович. – Мн.: Харвест, 2003. – 912 с.

2. Бондаревич С.М. Индивидуально-типологическая диагностика пациентов с заболеваниями урологического профиля // Здоровье мужчины. – 2005. - №3(14). – С.115-118.
3. Бондаревич С.М. Возрастная периодизация проявления заболеваний урологического профиля // Здоровье мужчины. – 2006. - №2(7). – С.207-213.
4. Ильин Е.П. Психология индивидуальных различий. – СПб.: Питер, 2004. – 701с.
5. Савенкова І.І. Локалізація симптомів хронічних неінфекційних захворювань у типологічних групах // Вісн. ОНУ. – Одеса: Астропринт, 2003. – Т.8, Вып. 10. – С. 132-145.
6. Рубинштейн С.Л. Основы общей психологии. – СПб.: Питер, 2004. – 713 с.
7. Цуканов Б.И. Время в психике человека: монография. – Одесса: Астропринт, 2000. – 220 с.
8. Цуканов Б.И. Еволюційне відміння індивідуальних відмінностей // Психологія і суспільство. – 2002. - №2. – С.126-148.

CHRONOBIOLOGICAL PROGNOSIS OF EXACERBATED DISEASES OF THE UROLOG PROFILE

S.M.Bondarevich

Abstract. The paper deals with age-related cycles of manifesting diseases of the urologic profile at nodal points or points of phasic singularity – a coincidence of phases of the development of «preferred» diseases. Psychological diagnostics of patients enables to make an analysis of the manifestation and course of disturbances at different periods of an individual's life. The use and application of modern theories pertaining the role of psyche in the onset and development of chronic urologic pathology with due regard for organogenesis based on the phases or cycles of the development and course of an individual's life are conducive to a purpose – oriented approach in diagnostic, remedial, preventive measures, long – term prognostication.

Key words: «balanced» type of temperament, «phasic - singularity», «C-periodicity».

I.I.Mechnikov Nacional University (Odessa)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №4.- P.16-19

Надійшла до редакції 19.06.2006 року

УДК 618.39-07

Т.С.Булик

СЕЗОННІСТЬ РЕПРОДУКТИВНИХ НЕВДАЧ В ЕМБРІОНАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ ГЕСТАЦІЇ

Кафедра акушерства, гінекології та перинатології (зав. – проф. О.В.Кравченко)
Буковинського державного медичного університету, м.Чернівці

Резюме. Проаналізовано частоту самовільного переривання вагітності в ембріональному періоді гестації залежно від пори року. Виявлено сезонні коливання в реєстрації випадків невиношування вагітності в ранніх термінах. Найбільшу частоту самовільних викиднів в

ембріональному періоді гестації встановлено в зимово-весняний період. Отримані дані слід враховувати на етапі планування вагітності, для запобігання ускладнень.

Ключові слова: самовільний викидень, ембріональний період гестації, сезонні коливання.

Вступ. Проблема невиношування вагітності за своїм соціальним значенням займає одну з провідних позицій у сучасному акушерстві. Вирішення цієї проблеми досить складне завдання та потребує залучення останніх досягнень медичної науки та практики. Загальновідомо, що найбільші репродуктивні втрати припадають на ранні термі-

ни вагітності. Частота самовільних викиднів складає від 15 до 20% від усіх бажаних вагітностей. Припускають, що в статистику не входять надзвичайно ранні викидні. Більшість дослідників вважають, що самовільні викидні I триместру – інструмент природного добору, так як при дослідженні абортусів знаходять від 60 до 80% ембріо-

нів з хромосомними аномаліями [2]. Причини репродуктивних невдач різноманітні і незавжди чітко окреслені. До них належать: шкідливі звички, важка фізична праця, невлаштованість сімейного життя, стресові ситуації, медичні фактори (порушення каріотипу батьків, ембріона, ендокринні порушення, вади розвитку матки, інфекційні захворювання, попередньо проведені аборти) [1,5].

Результати досліджень останніх років свідчать, що внутрішньоутробне неблагополуччя починає формуватися на ранніх етапах гестації, тобто в ембріональному періоді гестації [3]. Ключ до вирішення багатьох проблем акушерства та перинатології лежить у I триместрі вагітності та періоді, що передує зачаттю [2]. Підкреслюється роль генетичних детермінант у розвитку ембріона та плода, а також імунної системи у забезпеченні нормального перебігу вагітності. Відомо, що при вагітності складаються своєрідні взаємовідносини між організмом матері та плода. Ця особливість визначається характером побудови адаптивних механізмів [4]. Саме уявлення про безперервність та циклічність адаптаційних процесів є теоретичною основою біоритмологічного підходу щодо оцінки різноманітних станів організму. Сезонні коливання властиві майже усім проявам життєдіяльності людини [4]. Періоди максимумів активності в часі добре синхронізовані з найбільш сприятливими умовами, тоді як у несприятливі моменти спрацьовують різні механізми захисту. Провідним синхронізатором сезонних біоритмів є довжина фотоперіода. Весняне подовження тривалості світлового дня суттєво віддзеркалюється на стані нейроендокринної системи. Зсуви в діяльності гонад, які виникають, призводять до активації репродуктивних процесів у тварин. Сезонний періодизм широко описаний і в людей. Подібно до тварин людина демонструє найбільшу фізіологічну активність у весняно-літній період, а мінімальну – в зимовий. Але слід враховувати, що штучне середовище, збалансоване харчування, наявність соціальних датчиків часу робить їх менш залежними від кліматичних впливів. Існує думка, що саме цей чинник дещо гальмує сезонні коливання, однак у випадках критичних станів вони проявляються з особливою виразністю [4].

Мета дослідження. Визначити сезонну періодичність у діагностуванні самовільних викиднів в ембріональному періоді гестації.

Матеріал і методи. Нами проведено клініко-статистичний аналіз історій хвороб 275 жінок, які поступили в гінекологічний стаціонар клінічного пологового будинку №2 м.Чернівці з діагнозом спонтанного викидня в ембріональному періоді гестації (до 8 тижнів гестації) за період 2000-2005 рр. Жінок розподілено на дві групи: I-а група – жінки, в яких вагітність перервалася у терміні 5-6 тижнів та II-а група – жінки, в яких зареєстровано переривання вагітності в 7-8 тижнів.

Результати дослідження та їх обговорення. З'ясовано, що усі жінки були мешканками

м.Чернівці. Більшість жінок – домогосподарки (76,4%), серед працюючих – 23,6%: 24 – це робітники інтелектуальної праці, а решту – приватні підприємці (41). Аналізуючи акушерсько-гінекологічний анамнез слід зазначити, що переважну частину пацієнток склали жінки раннього репродуктивного віку (18-35 років) – 85%, старше 35 років – 15%, юних вагітних серед них не було. Звичним невиношуванням страждали 10% жінок, у 2% виявлено аномалії матки у вигляді дворогої матки, 3 жінки страждали в минулому на ювенільні кровотечі.

За парітетом пологів більшість становили повторновагітні – 76%, першовагітних серед них було 24%. З повторновагітних (38%) попередня вагітність завершилась вишкрібанням стінок матки: артифіціальний аборт – 15%, спонтанний викидень у малому терміні – 13%, відмерла вагітність – 4%, у 6% жінок з тих чи інших причин проведена інструментальна ревізія порожнини матки після пологів. У 5% жінок в анамнезі були передчасні пологи. Гінекологічна патологія діагностована в минулому у 21% жінок: кісти яєчників – 4%, запальні захворювання органів малого таза склали 16%, міома тіла матки виявлена в шести жінок.

Найбільша частота самовільних викиднів в ембріональному періоді гестації припадає на зимово-весняний період: у зимові місяці частота самовільних викиднів складала 33,4%, а у весняні – 38,1%. Влітку та восени кількість жінок, що потрапили до стаціонару з подібним діагнозом значно знижувалася. Загальна кількість таких випадків, що зареєстровані в літньо-осінній сезон становила 28,5%. Слід зауважити, що найчастіше вагітність переривалась у терміні 5-6 тижнів у лютому – 10,18%, а в березні виявлено зростання цього показника в терміні 7-8 тижнів – 9,09%. Аналізуючи отримані дані можна дійти висновку, що запліднення в цих жінок відбулося в період з грудня по січень, що є несприятливим періодом для такого відповідального процесу.

Виявлено, що репродуктивні невдачі з квітня по серпень мають незначну тенденцію до зниження в обох групах (рис.), залишаються стабільно низькими впродовж вересня та жовтня – 1,81% у I-й групі, досягаючи мінімальних значень у II-й групі – 1,09% у жовтні. Це вказує на сприятливий період для запліднення в літньо-осінній період року. Вагітності започатковані в цю пору року мають менший відсоток ускладнень, на що вказує Комаров Ф.І. [4].

Осінньо-зимовий період характеризується наступним розподілом частоти виявлення самовільних викиднів в ембріональному періоді гестації: в листопаді виявлено зростання випадків переривання вагітності в терміні 5-6 тижнів до 4,4%, кількість репродуктивних втрат в терміні 7-8 тижнів також зростає, що віддзеркалює загальну тенденцію збільшення кількості випадків переривання вагітності з вкороченням світлової фази доби. У грудні та січні цей показник одна-

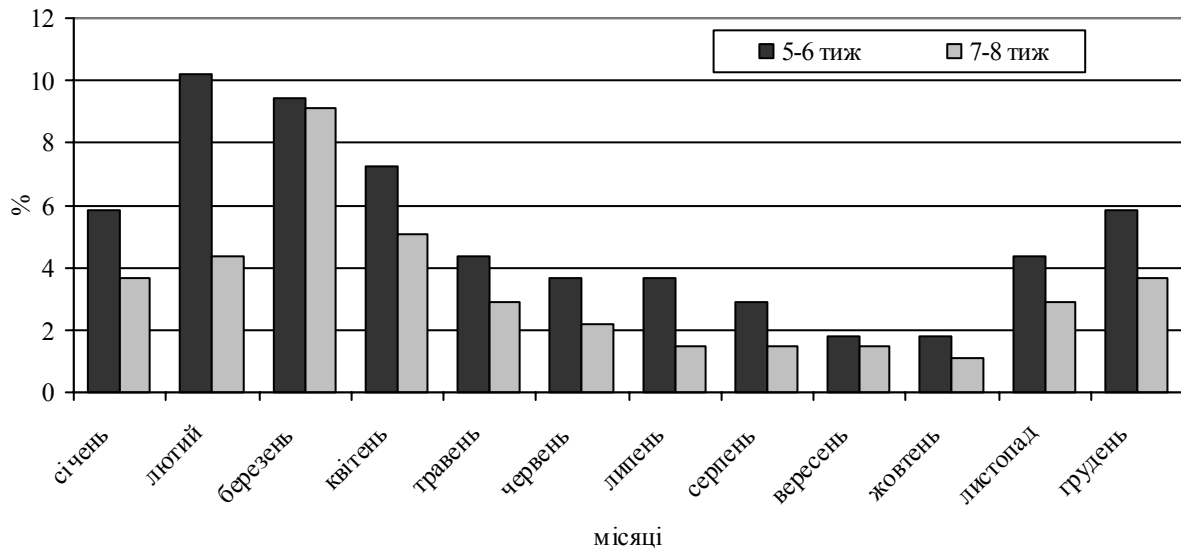


Рис. Сезонний розподіл випадків самовільного переривання вагітності в ембріональному періоді гестації.

ковий в обох групах, з тенденцією до зростання більш ранніх викиднів.

Висновки

Виявлені сезонні коливання в реєстрації випадків самовільного переривання вагітності в ембріональному періоді гестації важливо врахувати на етапі планування вагітності, оскільки це дасть можливість зменшити ризик репродуктивних втрат в умовах демографічної кризи.

Література

1. Горбатенко О.О. Статистичний аналіз екологічних та медико-біологічних факторів ризику первинної плацентарної недостатності в умовах урбанізованого міста // ПАГ. – 2001. – №1. – С.61-63.

2. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. – М.: Триада-Х, 2002. – С.257-267.
3. Радзинский В.Е., Милованов А.П. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности. – М.: МИА, 2004. – С.15-20.
4. Хронобиология и хрономедицина / Под ред. Комарова Ф.И., Рапопорта С.И. – М.: Триада-Х, 2000. – С.9-25.
5. Чайка В.К., Демина Т.Н., Говоруха И.Т. Программа обследования и ведения пациенток с невынашиванием беременности инфекционного генеза // Репродуктивное здоровье женщины. – 2003. – № 3 (15). – С.42-49.

SEASONAL PREVALENCE OF REPRODUCTIVE FAILURES DURING THE EMBRYONAL PERIOD OF GESTATION

T.S.Bulyk

Abstract. The author has analyzed the rate of spontaneous abortion of pregnancy during the embryonal period of gestation, depending on the season. Seasonal fluctuations, when registering miscarriage cases at early stages, have been revealed. The highest rate of spontaneous abortions during the embryonal period of gestation was established during the winter-spring period. The obtained findings should be taken into account at the stage of planning pregnancy in order to avoid complications.

Key words: miscarriage, embryonal period of gestation, seasonal fluctuations.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №4.- P.19-21

Надійшла до редакції 17.05.2006 року

УДК 616.61+616.36]-06:546.4/.5:612.017.2

В.Г.Висоцька

ВПЛИВ СОЛЕЙ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ НА ХРОНОРИТМИ ФІБРИНОЛІЗУ ТА НЕОБМЕЖЕНОГО ПРОТЕОЛІЗУ В ТКАНИНАХ НИРОК І ПЕЧІНКИКафедра медичної біології, генетики та гістології (зав. - чл.-кор. АПН України, проф. В.П.Пішак)
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

Резюме. В експериментах на статевозрілих самцях білих щурів досліджено хроноритми фібринолітичної активності в тканинах нирок та печінки після 14-добового уведення середніх доз алюмінію та свинцю хлоридів. Встановлено, що дія свинцю хлориду пригнічує середньодобові рівні ритмів фібринолітичної активності в тканині нирок та потенціює неферментативний фібри-

ноліз у тканині печінки. При впливі алюмінію хлориду, навпаки, зростали мезори як ферментативного, так і неферментативного ниркового фібринолізу. Солі вказаних металів індукують активність ферментативних систем необмеженого протеолізу в тканинах нирок та печінки.

Ключові слова: хроноритми, фібриноліз, необмежений протеоліз, солі важких металів, нирки, печінка.

Вступ. Внаслідок пошкодження проксимального відділу нефрону спостерігається зниження фібринолітичної активності нирок, оскільки основою тканинної фібринолітичної активності цього органа є урокіназа, яка синтезується неферментним активатором плазміногеном і продукується гломерулярним апаратом і проксимальним відділом нефрону. Розростання сполучної тканини характеризується переважанням реакцій колагеногенезу над протеолізом, що вказує на необхідність дослідження патогенетичної ролі цих систем у механізмах формування тубуло-інтерстиційного синдрому [6].

Протилежним згортальній системі крові є фібринолітична система, яка забезпечує спонтанний асептичний лізис фібрину і запобігає внутрішньосудинному тромбоутворенню [7]. Процеси фібринолізу нерозривно пов'язані із внутрішньосудинним фібриногенезом за принципом зворотного позитивного біологічного зв'язку. Від балансу коагуляційного та фібринолітичного потенціалів залежить нормальне кровопостачання тканин та органів. Відомо, що солі важких металів мають чітку мембранотоксичну дію [5,8], що є джерелом для активації згортання крові з утворенням тромбів та порушенням мікроциркуляції внутрішніх органів.

Мета дослідження. З'ясувати циркаданні особливості тканинного фібринолізу нирки білих щурів у нормі та при впливі на організм алюмінію і свинцю хлоридів.

Матеріал і методи. Експерименти проведені на статевозрілих самцях білих щурів масою 0,15-0,20кг, яким протягом 14 днів внутрішньошлунково на крохмальній суспензії вводили середні дози хлористих сполук алюмінію ($AlCl_3$) – 200мг/кг [8] та свинцю ($PbCl_2$) – 50мг/кг [3,9]. Наприкінці експерименту з інтервалом у 6 год проводили етаназію тварин під легким ефірним наркозом із подальшим вивченням фібринолітичної та протеолітичної активності кіркового, мозкового та сосочкового шарів нирок, тканин печінки. Протеоліз низько- та високомолекулярних білків і колагену визначали за допомогою наборів реактивів "Simko Ltd" (Львів). Ферментативний та неферментативний протеоліз визначали за оригіналь-

ною методикою, принцип якої заснований на тому, що при інкубації азофібрину зі стандартною кількістю плазміногена в присутності активаторів фібринолізу, які містяться в сечі, плазмі крові або в тканинах, утворюється плазмін, активність якого оцінюється за ступенем забарвлення розчину в лужному середовищі в присутності ϵ -амінокапронової кислоти (неферментативний фібриноліз) або без неї (сумарна фібринолітична активність). Різниця між ними віддзеркалює стан ферментативного фібринолізу. Статистичну обробку результатів експериментів проводили за методом "Косинор-аналізу": визначали мезор ритму та амплітуду коливань (у % до мезору) та використовували методи варіаційної статистики.

Результати дослідження та їх обговорення. Свинцю хлорид пригнічував середньодобові рівні ферментативного фібринолізу, особливо в сосочковому шарі нирок. Неферментативний фібриноліз вірогідно знижувався тільки в кортикальному та сосочковому шарах. У всіх випадках знижувалася амплітуда ритмів. Алюмінію хлорид, навпаки, призводив до активації ферментативного та неферментативного лізису фібрину в кірковій речовині та в сосочку нирок, а в мозковому шарі зростав мезор тільки ферментативного фібринолізу. Урокіназна активність сечі перевищувала контрольні показники (рис.1).

Свинцю хлорид у нічний час пригнічував необмежений протеоліз низькомолекулярних білків кортикального шару, а лізис високомолекулярних протеїнів та азоколагену зростав (рис.2). Знижувалася амплітуда ритмів. У мозковій речовині мезор лізису азоказеїну вдвічі нижчий за контрольний рівень з батифазою 0 8.00год. Колагенозна активність зростала в період з 02.00 до 8.00 год як у мозковому, так і в сосочковому шарах нирок.

При впливі алюмінію також спостерігалася активація розщеплення азоколагену в усіх шарах нирок, особливо в нирковому сосочку. Зростали мезори лізису азоказеїну в кірковій речовині та в сосочковому шарі нирок (рис.2).

У тканині печінки більш високий фібринолітичний потенціал спостерігали при інтоксикації алюмінієм, що зумовлено зростанням як фермен-

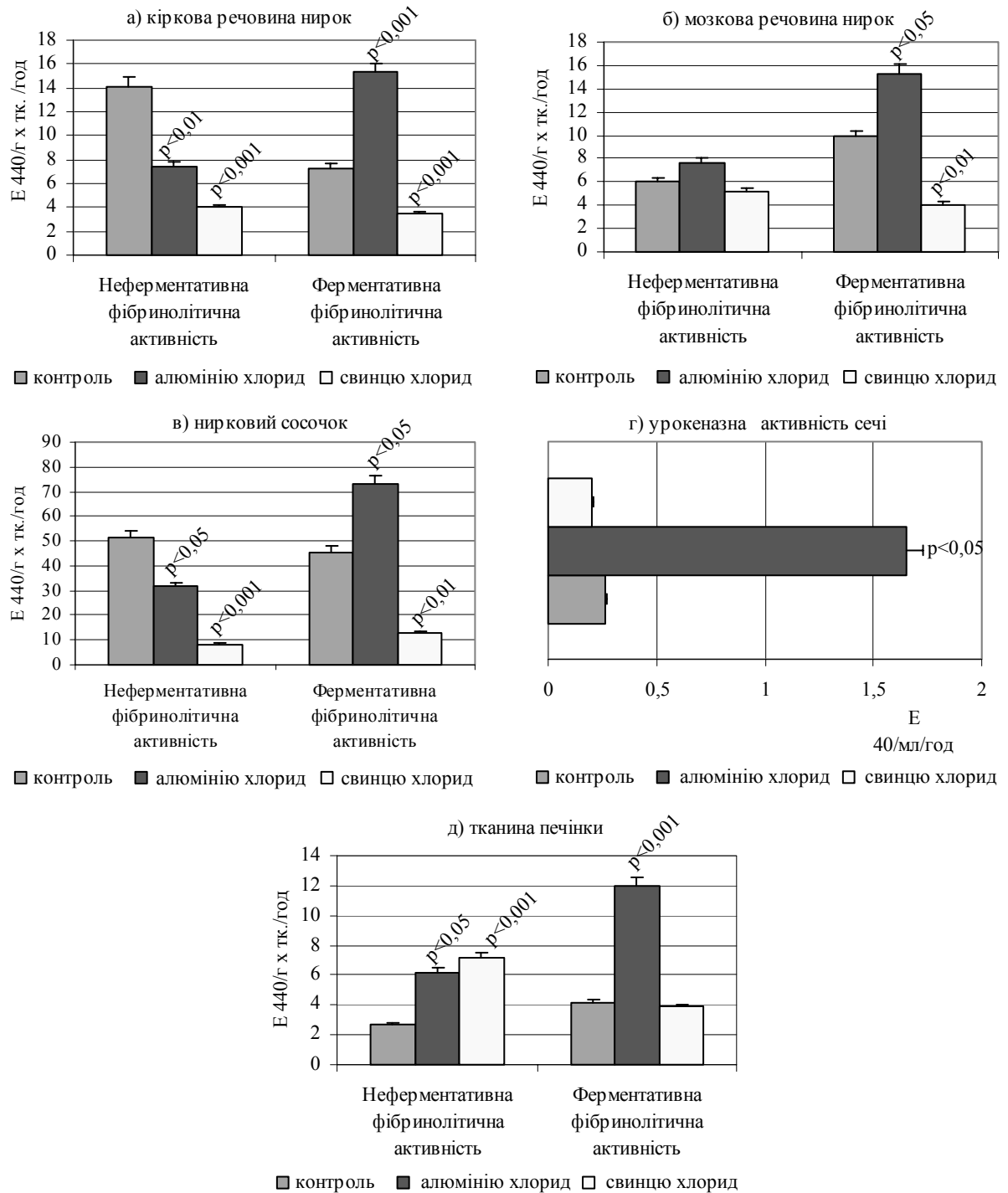


Рис. 1. Вплив солей алюмінію та свинцю на середньодобові рівні хроноритмів фібринолітичної активності тканин нирок та печінки (p - ступінь вірогідності змін досліджуваних показників між дослідною та контрольною групами)

тативного, так і неферментативного фібринолізу. Свинець збільшував мезор тільки неферментативної фібринолітичної активності (рис.1). Для свинцевої інтоксикації характерна різка активація необмеженого протеолізу з високими мезорами ритмів лізису азоальбуміну, азоказеїну та азоколагену (рис.2). При дії алюмінію хлориду зростав мезор колагеназної активності.

Аналізуючи отримані результати, потрібно відмітити суттєву різницю між токсичними впливами алюмінію та свинцю на процеси тканинного фібринолізу. Для свинцю характерне різке зни-

ження фібринолітичного потенціалу в нирках, пов'язане із високою нефротоксичністю даного металу. Пригнічення плазмінової активності при дії свинцю хлориду зумовлено блокуванням активності плазміногена за рахунок зв'язування з групами ферментів. Відомо, що в нирках синтезується неферментний активатор плазміногена - урокиназа. Її синтез обернено пропорційний ступеню функціональної недостатності органа [2]. Клінічні спостереження підтверджують зниження ферментативного фібринолізу при гострому гломерулонефриті [6], нефротичному синдромі вна-

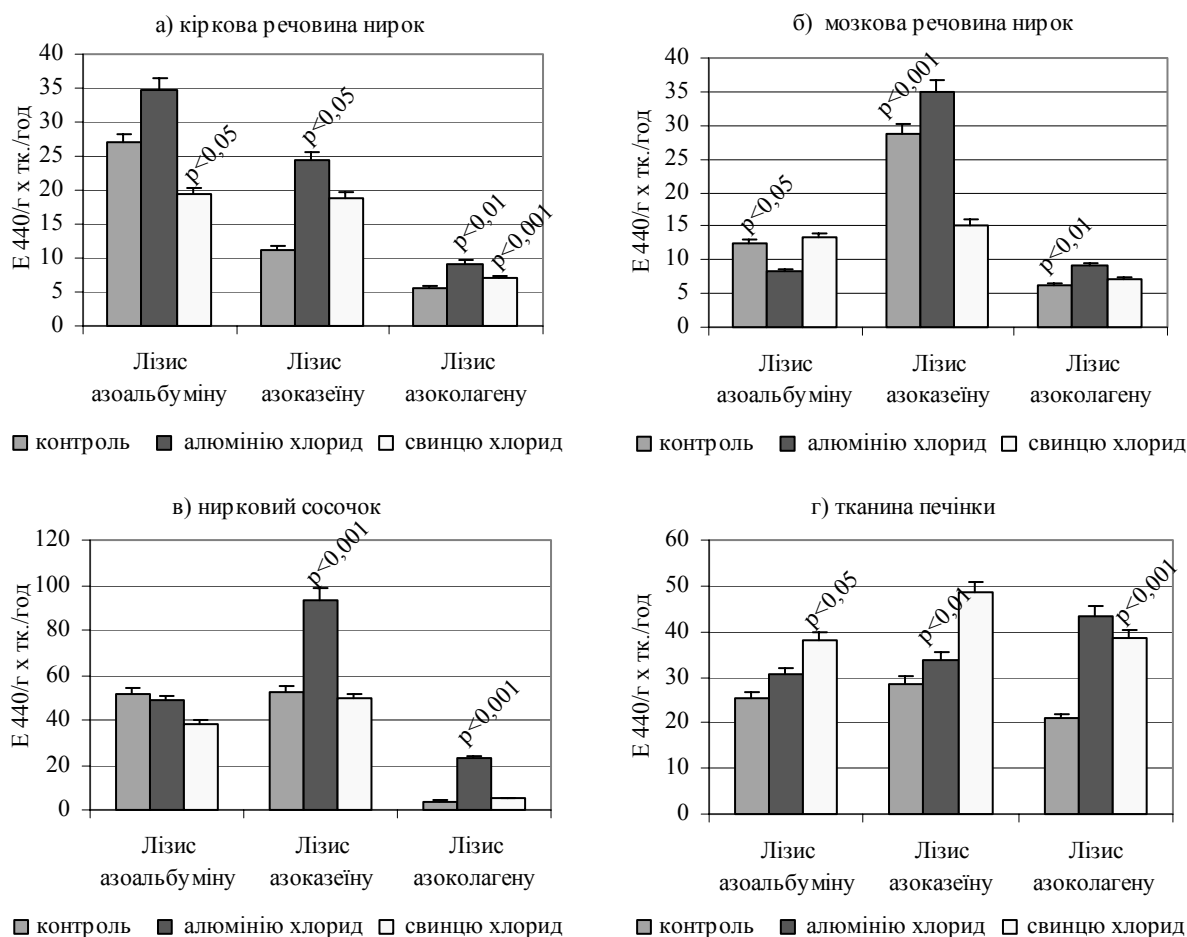


Рис. 2. Вплив солей алюмінію та свинцю на середньодобові рівні хроноритмів необмеженого протеолізу в тканині нирок та печінки (p - ступінь вірогідності змін досліджуваних показників між дослідною та контрольною групами)

слідок зниження активатора та підвищення інгібітора плазміногену з компенсаторною активацією неферментативного лізису фібрину [4]. Також пов'язують депресію фібринолізу при нирковій патології зі зниженням ХІІа-калікреїнзалежного лізису [2]. Не виключено, що пошкодження гломерулярного фільтра свинцем призводить до підвищеної фільтрації в первинну сечу α_2 -антиплазміну, який пригнічує фібриноліз у каналцях нефрону [2].

Характерно, що в мозковому шарі нирок сумарна фібринолітична активність при інтоксикації свинцем знижувалася менше ніж у кірковій та сосочковій зонах, що зумовлено високими буферними можливостями фібринолітичного потенціалу мозкового шару нирок [2].

Свинцю хлорид не пошкоджував синтезу урокінази, а високий фібринолітичний потенціал вказує, що при дії алюмінію в нирках та печінці утворюються місця накопичення фібрину внаслідок цитотоксичної дії металу з наступною активацією гемокоагуляції за зовнішнім та внутрішнім механізмами [1,2]. З цитотоксичним ефектом важких металів пов'язана також активація ферментативних систем необмеженого протеолізу.

Таким чином, аналіз систем фібринолізу та необмеженого протеолізу показав, що для патогенезу ускладнення нирок та печінки характерно

гальмування протеолітичної активності на рівні кіркової, мозкової речовини та сосочка нирок. Це, у свою чергу, може сприяти розвитку дисбалансу між протеолізом і колагеногенезом у бік підсилення синтезу колагену з розвитком дифузного фіброзу нирок. Гальмування фібринолітичної системи при формуванні тубулоінтерстиційного синдрому є найбільш важливим на рівні ниркового сосочка і мозкової речовини нирок, що може призводити до розвитку тромбозу, уротромбозу з наступною заміною фібрину на колаген.

Висновок

Наведені результати досліджень виявили тісний зв'язок між добовими змінами параметрів тканинного фібринолізу та необмеженого протеолізу нирки та печінки, що характеризують функціонально-біохімічний стан нирок і печінки, для яких важливим є довжина фотоперіоду, а також вплив солей важких металів, що є актуально для розробки ефективних методів діагностики і профілактики металотоксикозів.

Перспективи подальших досліджень. Маловивченими є закономірності хронобіологічної регуляції функцій нирок відповідно до змін добового циклу. З'ясування цього питання має важливе не тільки теоретичне, а й практичне значення, оскільки дозволить удосконалити методи діагно-

стики, профілактики і лікування ниркової патології з урахуванням залежності особливостей її виникнення та перебігу від фаз доби.

Література

1. Анохіна С.І., Горбань Є.М. Вплив мелатоніну на гемостаз, плазмовий фібриноліз і фібринолітичну активність тканин внутрішніх органів білих щурів // Бук. мед. вісник. – 2002. – Т.6, №3-4. – С. 117-120.
2. Бойчук Т.М. Добові ритми тканинного фібринолізу при інтоксикації важкими металами // Вісник наукових досліджень. – 1998. – №3-4. – С. 6-7.
3. Висоцька В.Г. Динаміка циркадіанних перебудов фібринолітичної активності сечі та плазми крові білих щурів при поєднаній дії стресу та солей важких металів// Актуальні питання клінічної та експериментальної медицини. Матеріали 86-підсумкової науково-практичної конференції науковців БДМУ. – Чернівці: Медуніверситет, 2005. – С. 98-103.
4. Міхеев А.О., Власик Л.І., Магалеє В.М. Особливості перебігу протеолізу, фібринолізу і перекисного окиснення ліпідів у кірковій речовині нирок щурів різного віку// Одес. мед. ж – 2000. – №6 (62). – С. 11-13.
5. Османов И.М. Роль тяжелых металлов в формировании заболеланий органов мочевой системы // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. – 1996. – '1. – С.36-40.
6. Пішак В.П., Гоженко А.І., Роговий Ю.Є. Тубуло-інтерстиційний синдром. – Чернівці: Медакадемія, 2002. – 221 с.
7. Пішак В.П. Шишкоподібне тіло: місце і роль у хроноритмологічній організації фізіологічних функцій // Бук. мед. вісник. – 2002. – Т.6, №3-4. – С. 4-6.
8. Руденко С.С. Алюміній у природних біотопах. – Чернівці: Вид-во ЧНУ "Рута", 2001. – 300 с.
9. Чала К.М. Вплив хлористих сполук талію, кадмію і свинцю на кислотно-лужний гомеостаз організму: Автореф. дис... канд. біол. наук: 03.00.04 // Чернівецький державний університет. – Чернівці, 1997. – 16 с.

THE INFLUENCE OF THE SALTS OF HEAVY METALS ON CHRONORHYTHMS OF FIBRINOLYSIS AND UNLIMITED PROTEOLYSIS IN RENAL AND LIVER TISSUES

V.G. Vysotska

Abstract. The chronorhythms of the fibrinolytic activity in the renal and hepatic tissue have been studied in experiments on sexually mature male albino rats after a 14 – days administration of median doses of aluminium and lead chlorides. The action of plumbum chloride has been found to inhibit the average diurnal levels of the fibrinolytic activity and potentiate nonenzymatic fibrinolysis in the hepatic tissue. On the contrary, the effect of aluminium chloride has caused an increase of the mesors of both enzymatic and honenzymatic renal fibrinolysis. The salts of the mentioned metals induce the activity of the enzymatic systems of unlimited proteolysis in the tissues of the kidneys and the liver.

Key words: chronorhythms, fibrinolysis, unlimited proteolysis, heavy metals salts, kidneys, liver.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №4.- P.22-25

Надійшла до редакції 25.05.2006 року

УДК 616.12-008.3-073.7"321/324"

А.І.Гоженко, Б.В.Панов, В.В.Пилипонова, О.О.Свірський, О.А.Топор

МОЖЛИВІСТЬ ЕЛЕКТРОКАРДІОГРАФІЧНОГО МЕТОДУ ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ СЕЗОННОГО ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СЕРЦЯ

Центр професійного здоров'я (зав. – к. мед. н. Б.В.Панов)

Українського науково-дослідного інституту медицини транспорту (дир. – проф. А.І.Гоженко), м. Одеса

Резюме. У поліклініці обстежені клінічно та виконана ЕКГ студентам 8 груп взимку, весною, влітку та восени зі скаргами на періодичний біль у серці. Взимку та влітку констатовані ознаки дистро-

фії міокарда і тенденція до зниження його сили скоротливості.

Ключові слова: параметри електрокардіограми, дистрофія міокарда.

Вступ. В останні десятиріччя зріс інтерес до вивчення аритмій та параметрів ЕКГ, оскільки зміни останніх можуть бути провісниками можливих аритмій, у тому числі й тих, що завершуються летальністю [2,3]. Якщо врахувати, що в останні роки почали з'являтися повідомлення про

раптову смерть навіть серед спортсменів на футбольному полі чи в спортзалі, то планове спостереження здоров'я широкого кола молодих людей є досить актуальним.

Мета дослідження. Враховуючи значне зростання екологічного та психологічного наванта-

ження на організм людини в останні десятиріччя взагалі, а також академічне навантаження на студентів зокрема, ми поставили за мету дослідити стан серцевої діяльності юнаків та дівчат взимку (під час сесії), весною (у міжсесійний період), влітку (під час сесії) та на початку навчального семестру восени, після відпочинку влітку на канікулах.

Матеріал і методи. Спостереження за студентською молоддю проводились у студентських поліклініках вибірково за звертаннями переважно зі скаргами на біль у ділянці серця. Щосезону набрано по 2 групи (окремо група юнаків та група дівчат), по 7-9 осіб у кожній. Виконувалось об'єктивне обстеження із врахуванням перкуторних та аускультативних даних, кількараровим вимірюванням артеріального тиску та частоти серцевих скорочень, проводилася реєстрація електрокардіограми на 6-канальних стаціонарних електрокардіографах. За методикою В.Г.Селивоненка [6] визначали наступні параметри електрокардіограми: тривалість внутрішньопередсердної провідності (норма – 0,06-0,10 с), величину індексу Макруза – відношення тривалості зубця Р до тривалості сегмента PQ (норма – 1,1-1,6), тривалість інтервалу ST (норма – 0,05-0,12 с), показник $R_{V1}-T_{V1}$, як орієнтир електричної активності правого шлуночка (норма – $1,68 \pm 0,31$ мм), показник $T_{V1}-T_{V6}$, як орієнтир для оцінки сумарних потенціалів процесу реполяризації в усьому міокарді (у нормі цей показник має від'ємне значення і дорівнює $-2,42 \pm 0,54$ мм). Вимірювався також інтервал QRST, як показник електричної систоли, та співвідношення $(QRST/RR) \times 100$, як систолічний показник (СП), який характеризує силу скоротливості міокарда і характеризує останню в оберненій залежності. Отримані результати оброблені статистично.

Результати дослідження та їх обговорення.

У жодному з сезонів ми не відмітили істотної різниці між групами за статтю. Проте сезонні відмінності досить істотні. За окремими показниками: тривалість внутрішньопередсердної провідності в усіх спостереженнях залишалась у межах середньостатистичної розрахункової норми 0,06-0,10 с.

Заслужують на увагу зміни індексу Макруза (ІМ). Цей показник визначається співвідношенням тривалості зубця Р (від початку до закінчення на рівні ізоелектричної лінії) до тривалості сегмента PQ (від кінця зубця Р до початку зубця Q на рівні ізоелектричної лінії) і у випадку зменшення цієї ознаки менше від 1,0 вважається симптомом збільшення правого передсердя, а у випадку збільшення – симптомом збільшення лівого передсердя, причому кількісні зміни в обидва боки вважаються ознаками дистрофії зазначених відділів міокарда [1, 6].

Зимовими спостереженнями в 11 випадках з усіх 15 зареєстрованих констатовано зростання індексу Макруза до 2,1-2,3, а в решті 4-х спостереженнях ІМ мав лише тенденцію до зростання 1,8-1,9.

Проте ці 4 спостереження можна розцінити як тенденцію до збільшення ІМ і схильність до гіпертрофії лівого передсердя та його дистрофії. Лікарські призначення цим пацієнтам 3 табл. на добу панангіну, як регулятора дизелектролітемії та дистрофії міокарда, впродовж 10-14 днів та зменшення психологічного навантаження з повторною реєстрацією ЕКГ дало можливість у більшості випадків констатувати нормалізацію ЕКГ у вигляді зменшення ІМ до 1,4-1,7, що переконливо демонструє усунення медикаментозною корекцією дистрофії певних відділів серця та його реактивної гіпертрофії.

Подібні зміни відбувалися з ІМ і в дослідженнях періоду літнього сезону, лише їхні зміни більш виражені тим, що уже у 80% (12 випадків) з усіх звернень за допомогою рівень ІМ становив 2,1-2,5, а в решті 20% не перевищував 1,7-1,8. І в цій групі студентів двотижнева медикаментозна корекція панангіном дала позитивний результат із поверненням ІМ до нормальних величин.

Показником електричної активності правого шлуночка $R_{V1}-T_{V1}$ не виявлено суттєвих відхилень від середніх нормальних величин в усіх сезонах року, особливо весною та восени, а показником $T_{V1}-T_{V6}$ показано тенденцію до його збільшення в бік позитивних знаків у 24 випадках з 30 тих, що звернулися за допомогою до лікаря взимку та влітку.

На цьому тлі вимірами QRST і RR та визначенням систолічного показника як величини сили скоротливості міокарда в обидва сезони доведено зростання його на межі 47-49% у 65% обстежених осіб. Проте навіть у деяких з них, в яких констатована тимчасова дистрофія міокарда, величина систолічного показника залишалася нормальною в межах 42-44%, що може вказувати на певне збереження резервної компенсації серцевої діяльності молодих осіб без органічних змін у міокарді.

На думку М.Н.Тумановського с соавт. [7], у ряді випадків електрокардіографічні зміни з'являються ще за відсутності клінічної симптоматики, як перша доклінічна ознака недостатності міокарда. Ми доводимо, що ранні ЕКГ-зміни можуть мати і зворотний розвиток без створення органічних незворотних змін у випадку їх своєчасної констатації та медикаментозної і ситуативної корекції, для чого потрібен своєчасний поточний амбулаторний моніторинг ЕКГ.

Висновки

1. Електрокардіографічний метод дослідження серця дозволяє широко використовувати його в повсякденній поліклінічній практиці лікаря для динамічного спостереження за функціональним станом серця та сприяє дослідженню гормонального впливу на ЕКГ-зміни в різних вікових групах.

2. Електрокардіографічний метод дослідження серця дозволяє виявити дистрофію міокарда з ознаками серцевої недостатності до розвитку в

ньому органічних змін і коригувати дистрофію на ранніх стадіях виникнення.

Перспективи подальших досліджень. Отримані дані спонукають до подальших досліджень стану серця в різні сезони року з поєднанням інструментальних, біохімічних та функціональних методів дослідження з можливою деталізацією гормонального впливу на ці показники та з метою детермінованого впливу на обмін речовин у міокарді. Причому такі дослідження доцільно проводити в різних вікових групах для збереження здоров'я нації.

A POSSIBILITY OF THE ELECTROCARDIOGRAPHIC METHOD FOR THE PURPOSE OF EVALUATING THE SEASONAL FUNCTIONAL CONDITION OF THE HEART

A.I.Gozhenko, B.V.Panov, V.V.Pylyponova, O.O.Svirs'kyi, O.A.Topor

Abstract. Students of 8 groups with complaints of intermittent pain in the heart were examined clinically and were made electrocardiograms (ECG) in winter, spring, summer and autumn. In winter and summer signs of myocardial dystrophy and a tendency towards lowering its myocardial contractility were ascertained.

Key words: electrocardiogram parameters, myocardial dystrophy.

Centre of Occupational Health of Ukrainian Research Institute of Transport Medicine (Odessa)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №4. - P.25-27

Надійшла до редакції 16.06.2006 року

УДК 616.61-06:546.48]:612.017.2

В.В.Гордієнко

ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ХРОНОРИТМІВ ЕКСКРЕТОРНОЇ ФУНКЦІЇ НИРОК У ЩУРІВ ЗА ТРИВАЛОЇ ДІЇ МАЛИХ ДОЗ КАДМІЮ ХЛОРИДУ

Кафедра медицини катастроф та військової медицини (зав. - доц. І.Г.Бірюк)
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

Резюме. Досліджено хроноритми екскреторної функції нирок у статевонезрілих і статевозрілих щурів на тлі малих доз кадмію хлориду (0,03 мг/кг, per os, 30 днів). Більш виразні перебудови циркадіанної орга-

нізації показників екскреторної функції нирок за кадмієвої інтоксикації виявлено в статевозрілих тварин.

Ключові слова: хроноритми, функція нирок, кадмію хлорид, статевонезрілі, статевозрілі щури.

Вступ. Серед пріоритетних хімічних забруднювачів доквілля одне з перших місць за своєю токсичністю і небезпекою для людини посідають важкі метали, особливо свинець і кадмій [11]. Щорічно в навколишнє середовище надходить понад 20 тон сполук кадмію [5]. Головними шляхами надходження кадмію в організм є органи дихання та шлунково-кишковий тракт. Всмоктування важкого металу відбувається в тонкій кишці, причому рівень його абсорбції, кумуляції, а також чутливості організму залежать від віку [1, 13]. Знаходяться у плазмі крові в складі різних транспортних білків, кадмій поступово накопичується в тканинах, у більшій мірі в печінці та нирках.

За даними літератури, одним із характерних симптомів кадмієвої інтоксикації є нефропатія [3,6,7,12] та порушення циркадіанної організації функції нирок [2,10], що вважають однією з перших ознак (маркером) ниркової недостатності [9]. При цьому обмаль відомостей стосовно вікових

особливостей перебудови циркадіанної організації функцій нирок за умов інтоксикації солями важких металів.

Мета дослідження. Дослідити у віковому аспекті добові хроноритми екскреторної функції нирок за умов експериментальної інтоксикації малими дозами кадмію хлориду.

Матеріал і методи. Експерименти проведено на 156 нелінійних білих щурах-самцях двох вікових груп: статевонезрілих (1,5 міс., масою 60,0-80,0 г) і статевозрілих (5 міс., масою 180,0-200,0 г), які мали вільний доступ до їжі (зерно пшениці) і відстояної водогінної води. Тварин утримували в умовах віварію зі сталим температурним та світловим режимом (12.00С:12.00Т). Кадмієву інтоксикацію моделювали внутрішньошлунковим введенням з допомогою металічного зонда кадмію хлориду в дозі 0,03 мг/кг, що складає 1/333 DL₅₀ для статевозрілих щурів [6]. Токсикант вводили тваринам обох вікових груп

впродовж 30 днів. Контрольні тварини за аналогічних умов отримували дистильовану воду. У кожній серії дослідів було 36-42 тварин, які перебували в окремих клітках по 6-8 особин у кожній. Біоритми функції нирок досліджували впродовж доби з чотиригодинним інтервалом впродовж 2 год за умов індукованого діурезу. Сечу збирали за 2 год після гідратації тварин внутрішньошлунковим уведенням водогінної води підігрітої до 37° С в об'ємі 5% від маси тіла. У плазмі крові визначали концентрацію креатиніну, іонів натрію, калію, у сечі - концентрацію креатиніну, іонів натрію, калію, білка. Концентрацію електролітів визначали методом фотометрії полум'я на "ФПЛ-1", білка - сульфосаліциловим методом, креатиніну в сечі - за методом Фоліна, у плазмі крові - за Поппером у модифікації А.К.Мерзона з пікриновою кислотою. Показники екскреторної діяльності нирок розраховували за формулами [8]. Евтаназію тварин проводили під нембуталовою анестезією (40 мг/кг) шляхом декапітації. При утриманні і використанні тварин користувалися вимогами Європейської конвенції із захисту хребетних тварин, яких використовують з експериментальною та науковою метою (Страсбург, 1986). Статистичний аналіз отриманих даних проводили методом "Косинор-аналізу" та параметричними методами статистики з розрахунком t-критерію Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення.

Тривале надходження в організм тварин низьких доз кадмію хлориду позначилося на функціональному стані нирок і порушило біоритмічні процеси в них (табл.). Вікові відмінності в циркадіанній організації діяльності нирок виявлено і в контрольних тварин [4].

Оцінку екскреторної функції нирок проводили за величинами діурезу, швидкості клубочкової фільтрації, концентрації креатиніну в плазмі крові і сечі, відносної реабсорбції води, концентрації в сечі та екскреції іонів калію та білка.

Незважаючи на те, що під впливом кадмію хлориду мезор діурезу в статевонезрілих (СНЗ) і статевозрілих (СЗ) тварин суттєво не змінився щодо контрольних показників, уведення токсиканту

канту дещо позначилося на амплітуді коливань біоритму та розташуванні акрофази.

У СНЗ тварин помітно знизилася концентрація іонів калію в сечі. Виявлено інверсію хронориму: о 20.00 год, коли в контрольних СНЗ тварин спостерігали найвищий показник біоритму, за дії токсиканту концентрація іонів калію в цей період була найнижчою (меншою в 2,6 раза порівняно з контрольними тваринами). Мезор екскреції іонів калію в СНЗ тварин знизився в 1,5 раза. О 12.00 і 04.00 год показники калійурезу суттєво не відрізнялися від контрольних тварин (рис. 1).

У СЗ тварин середньодобовий рівень концентрації іонів калію в сечі істотно не змінився, лише о 8.00 год ранку був нижчим, а о 24.00 год - вищим показника контрольних тварин. Значно нижчий вихідний рівень мезору екскреції іонів калію в контрольних СЗ щурів за дії кадмію хлориду суттєво не змінився (рис. 1). Лише о 8.00 год екскреція цього іона знизилася на 32% проти контролю (табл.). Час акрофази калійурезу в СЗ і СНЗ тварин збігався, однак амплітуда біоритму в СЗ тварин на 40% вища, щодо СНЗ.

Дослідження вікових особливостей хроноритмів концентрації креатиніну в плазмі крові щурів показало, що у СНЗ і СЗ тварин за дії кадмію хлориду спостерігалася ретенційна азотемія із збільшенням концентрації креатиніну вдвічі в усіх досліджуваних пробах плазми крові впродовж доби (табл.). Низька амплітуда коливань концентрації креатиніну відносно мезору в контрольних СЗ щурів (2,3%) за дії токсиканту зросла майже в 10 разів. Істотний десинхроноз у СЗ щурів з більш низькими концентраціями креатиніну щодо дослідної групи СНЗ щурів виявлено о 8.00, 12.00, 24.00 год.

Оцінка швидкості клубочкової фільтрації в СНЗ і СЗ щурів за інтоксикації кадмієм у всі часові проміжки впродовж доби засвідчила її гальмування (рис. 2). Якщо рівень клубочкової фільтрації в контрольних СЗ і СНЗ тварин суттєво не відрізнявся (за винятком 12.00 і 16.00 год), то за дії токсиканту мезор клубочкової фільтрації знизився проти контрольних показників у СНЗ в 1,8 раза, у СЗ тварин - у 2 рази. Зміщення акрофази при цьому у тварин обох вікових груп змінило фазову структуру біоритму. У ранкові години

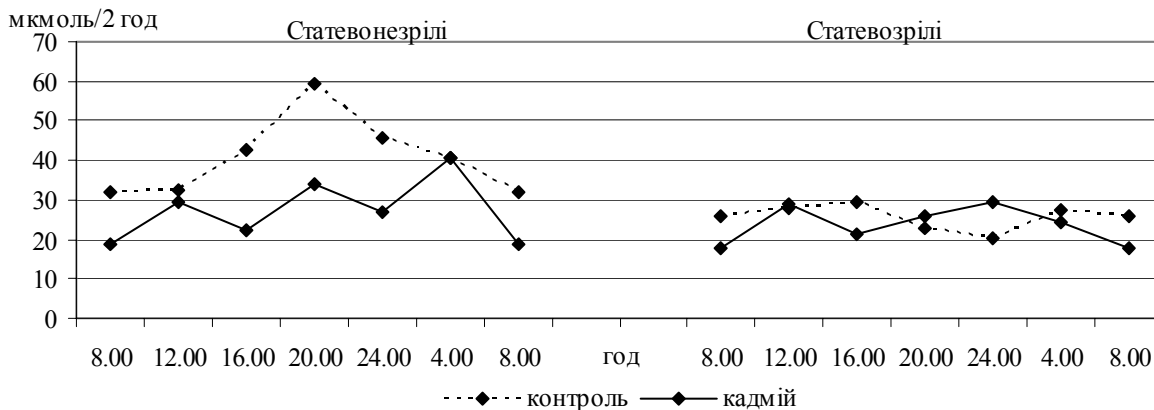


Рис. 1. Вплив кадмію хлориду на хроноритми екскреції іонів калію (мкмоль/2 год) в щурів різного віку

Таблиця

Вікові особливості хроноритмів екскреторної функції нирок у щурів за умов тривалого (30 діб) уведення кадмію хлориду (0,03 мг/кг) ($\bar{x} \pm Sx$)

Години	Статевонезрілі (СНЗ)		Статевозрілі (СЗ)	
	Контроль (n=42)	Дослід (n=36)	Контроль (n=36)	Дослід (n=42)
Діурез, мл/2 год				
8.00	3,83±0,318	3,60±0,092	3,14±0,219	3,72±0,160 *
12.00	3,78±0,355	3,19±0,265	3,60±0,127	3,78±0,362
16.00	3,44±0,342	3,47±0,080	3,83±0,345	4,06±0,077
20.00	3,87±0,390	3,93±0,259	2,79±0,283**	3,62±0,240
24.00	3,92±0,413	3,48±0,215	3,48±0,202	3,70±0,224
4.00	3,29±0,366	3,81±0,144	3,22±0,221	3,61±0,334
Екскреція іонів калію з сечею, мкмоль/2 год				
8.00	32,02±3,118	18,89±1,701*	26,08±1,777	17,78±2,117*
12.00	32,30±3,972	29,38±2,446	27,72±2,312	29,15±5,134
16.00	42,84±4,569	22,53±2,951*	29,50±4,660**	21,51±1,511
20.00	59,47±8,764	34,19±1,462*	23,05±1,086**	25,73±2,943#
24.00	45,41±5,707	27,09±3,463*	20,30±2,293**	29,50±4,080
4.00	40,45±5,561	40,72±6,216	27,20±2,288**	24,55±2,576#
Клубочкова фільтрація, мл/хв				
8.00	420,9±42,51	260,4±20,12*	407,4±16,67	335,8±37,87
12.00	382,1±31,45	207,8±22,72*	507,2±15,05**	303,8±21,67*#
16.00	394,1±24,43	251,6±20,87*	553,6±50,87**	242,4±21,73*
20.00	531,4±26,13	186,3±13,80*	514,3±23,41	284,4±12,59*#
24.00	482,7±55,33	221,6±9,01*	377,2±21,29	231,7±22,61*
4.00	478,9±58,78	223,9±14,23*	442,4±11,60	258,0±21,29*
Концентрація креатиніну в плазмі крові, мкмоль/л				
8.00	70,6±2,80	138,5±6,57*	64,4±1,57	112,6±1,86*#
12.00	70,4±2,99	161,2±2,87*	64,6±1,17	127,1±4,49*#
16.00	83,3±3,53	132,3±6,17*	66,8±1,93**	148,5±9,77*
20.00	72,5±4,75	166,0±8,32*	65,4±1,29	148,1±9,97*
24.00	67,0±2,20	160,3±7,00*	68,0±0,84	130,4±4,035*#
4.00	65,4±1,49	169,0±6,70*	66,4±1,75	155,1±7,083*
Концентрація креатиніну в сечі, ммоль/л				
8.00	0,925±0,0551	1,185±0,0506*	1,019±0,0784	1,205±0,0848
12.00	0,865±0,0500	1,245±0,0613*	1,093±0,0551**	1,260±0,0967
16.00	1,186±0,1051	1,133±0,0591	1,157±0,0434	1,034±0,0664
20.00	1,241±0,1167	0,950±0,0716*	1,528±0,2141	1,410±0,0859#
24.00	0,989±0,0713	1,233±0,0687*	0,888±0,0395	0,973±0,0397#
4.00	1,143±0,0644	1,194±0,0936	1,114±0,0814	1,338±0,0553*
Екскреція білка з сечею, мг/2 год				
8.00	0,110±0,0108	0,085±0,0064	0,055±0,0104**	0,144±0,0088*#
12.00	0,129±0,0181	0,192±0,0535	0,024±0,0088**	0,141±0,0169*
16.00	0,051±0,0205	0,156±0,0305*	0,122±0,0186**	0,161±0,0073
20.00	0,056±0,0205	0,255±0,0394*	0,143±0,0024**	0,212±0,0302
24.00	0,069±0,0097	0,279±0,0403*	0,012±0,0024**	0,080±0,0048*#
4.00	0,167±0,0137	0,217±0,0508	0,131±0,0253	0,114±0,0244

Примітка. * – показники вірогідні ($p < 0,05$) порівняно з контролем; ** – показники вірогідні ($p < 0,05$) при порівнянні контролю (СНЗ-СЗ);# – показники вірогідні ($p < 0,05$) при порівнянні дослідів (СНЗ-СЗ)

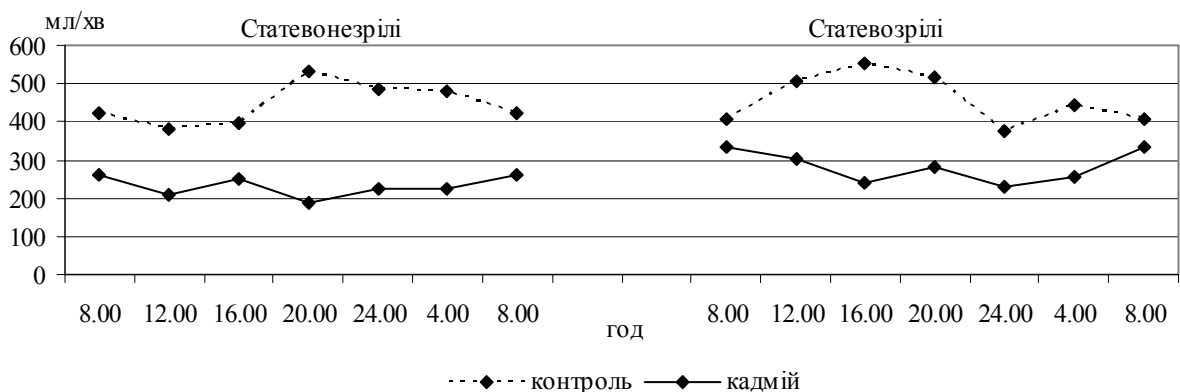


Рис. 2. Вплив кадмію хлориду на хроноритми клубочкової фільтрації (мл/хв) в щурів різного віку

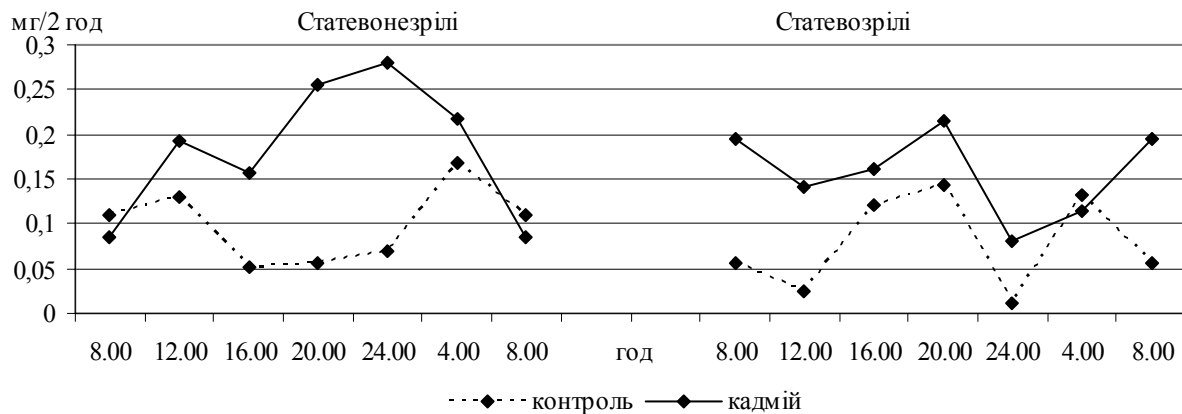


Рис. 3. Вплив кадмію хлориду на ниркову екскрецію білка в (мг/2 год) щурів різного віку

(8.00-12.00) у СЗ тварин максимальна швидкість клубочкової фільтрації корелювала з низкими концентраціями креатиніну в плазмі крові (табл.).

У тварин обох вікових груп спостерігалось гальмування відносної реабсорбції води. У СЗ щурів при активації амплітуди біоритму зниження мезору відносної реабсорбції води було вдвічі більшим, ніж у СНЗ тварин.

Виявлено, що в контрольних СНЗ тварин мезор екскреції білка в 1,5 раза вищий, ніж у СЗ, що можливо, зумовлено недосконалістю гломерулярного фільтра. За умов кадмієвої інтоксикації в СНЗ і СЗ щурів у всі часові проміжки доби за винятком 8.00 год ранку в СНЗ тварин та о 16.00 і 4.00 год у СЗ тварин виявлено чітку протеїнурию (табл.). Концентрація білка в сечі СЗ тварин зросла майже втричі, валова його екскреція за 2 год спостереження збільшувалася у 2,6 раза, стандартизована до клубочкового фільтрату о 8.00 год – у 4,4 раза, о 12.00 год – у 9,2 раза, у нічний період (24.00 год) – у 12 разів. У цілому середньодобовий рівень екскреції білка на 100 мкл/клубочкового фільтрату в СЗ і СНЗ щурів перевищував контрольні дані у 2,6-2,7 раза.

Збільшення мезору екскреції білка у тварин зі зміщенням акрофаз та різними рівнями амплітуди біоритму (рис. 3) свідчить про пошкодження гломерулярно-тубулярних процесів ниркового транспорту протеїнів більш виразно в СЗ щурів.

Отримані дані щодо перебудови хронобіологічної діяльності екскреторної функції нирок не тільки стверджують відому в літературі тезу про нефротоксичність солей кадмію [2,3,7], доведена в дослідях на СЗ тваринах, а й свідчать про вікові відмінності адаптаційної реакції нирок при тривалому надходженні малих доз токсиканту.

Висновки

1. Малих дози кадмію хлориду за субхронічної експозиції порушують циркадіанну організацію екскреторної функції нирок.

2. Враховуючи хроноритмологічні показники (мезор, амплітуда, акрофаза) діурезу, швидкості клубочкової фільтрації, концентрації ендogenous креатиніну в плазмі крові і сечі, екскреції іонів калію та білка більш виразні перебудови циркадіанної організації екскреторної функції нирок виявлено у статевозрілих щурів.

Перспективи подальших досліджень. Для більш переконливої думки про віковий аспект нефротоксичності солей кадмію, зокрема хроноритмічну організацію екскреторної функції нирок, доцільно провести дослідження щодо вікових особливостей накопичення і розподілу металу у тканинах, морфофункціональних змін не лише в нирках, а й інших органах-мішенях і, у першу чергу, - у печінці.

Література

- Андрусина І.М., Лампека О.Г. Особливості вікової зміни вмісту важких металів і мікроелементів в органах експериментальних тварин // Нариси вікової токсикології / За ред. І.М.Трахтенберга. - К.:Авіцена, 2005. – С. 63-70.
- Бойчук Т.М., Пішак В.П. Закономірності та особливості дизритмії функції нирок при дії малих доз солей талію, кадмію і свинцю // Бук. мед. вісник. - 1998. - Т. 2, № 3-4. - С. 119-125.
- Гоженко А.И., Шафран Л.М., Насибуллин Б.А. Нефротоксичность тяжелых металлов: феноменология и патогенез // Тези доп. II з'їзду токсикологів України. – Київ, 2004. – С. 40.
- Гордієнко В.В., Бойчук Т.М. Онтогенетичні особливості хроноритмів функції нирок у білих щурів // Бук. мед. вісник. – 2002. – Т. 6, № 3-4. – С. 143-147.
- Егоров Ю.Л., Кириллов В.Ф. Экологическая и гигиеническая регламентация свинца и кадмия в различных средах (обзор литературы) // Мед. труда и пром. экол. – 1996. - № 10. – С. 18-25.
- Кухарчук О.Л., Кокошук Г.І., Чала К.М. та ін. Вплив гострої затравки щурів хлористим кадмієм на екскреторну функцію нирок за умов водного навантаження // Бук. мед.вісник. – 2001. – Т. 5, № 2. – С. 185-188.
- Микроэлементозы человека: Этиология, классификация, органопатология / А.П. Авцын, А.А. Жаворонков, М.А. Риш, Л.С. Строчкова. - М.: Медицина, 1991. - 496 с.
- Наточин Ю.В. Физиология почки: формулы и расчеты. - Л.: Наука, 1974. - 60 с.
- Нікула Т.Д. Зміна циркадних ритмів аміноацидуриї – важливий ренальний компенсаторний механізм на етапах еволюції хронічної ниркової недостатності // Бук. мед.вісник. – 2002. – Т. 6, № 3-4. – С. 62-65.

10. Рябов С.И., Наточин Ю.В. Функциональная нефрология. - СПб.: Лань, 1997. - 304 с.
11. Трахтенберг И.М., Шафран Л.М. Тиоловые яды //Общая токсикология / Под ред. Б.А.Курдьянского, В.А.Филова. - Медицина, 2002. - С. 111-175.
12. Ruggeri P., Previtera B., Ferlazzo G., Nicotina P.A. Cadmium toxic effects in the rat: Kidney

damages induced in offsprings born from mothers chronically treated during pregnancy // Acta med. Mediterr. - 1992. - N 3. - P. 217-222.

13. Wormser U., Nir I. Effect of age on cadmium-induced metallothionein synthesis in the rat // Arch. Toxicol. - 1988. - V. 62, №5. - P. 293 - 394.

AGE-RELATED PECULIARITIES OF CHRONORHYTHMS OF THE RENAL EXCRETORY FUNCTION IN RATS UNDER A PROLONGED ACTION OF SMALL DOSES OF CADMIUM CHLORIDE

V.V.Gordiienko

Abstract. The author has studied the chronorhythms of the renal excretory function in sexually immature and sexually mature rats against a background of small doses of cadmium chloride (0.03 mg/kg, per os, 30 days). More marked changes of the circadian organization of the renal excretory function indices under cadmium intoxication have been detected in sexually mature animals.

Key words: chronorhythms, renal function, cadmium chloride, sexually mature and sexually immature rats.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Buk. Med. Herald. - 2006. - Vol.10, №4.- P.27-31

Надійшла до редакції 1.06.2006 року

УДК 616.61:616-001.1/3:616-099:546.4/5

М.І.Грицюк

ВПЛИВ МЕЛАТОНІНУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК ЗА УМОВ ДІЇ ІММОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ НА ТЛІ ІНТОКСИКАЦІЇ СОЛЯМИ АЛЮМІНІЮ ТА СВИНЦЮ

Кафедра медичної біології, генетики та гістології (зав. – чл.-кор. АПН України, проф. В.П.Пішак)
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

Резюме. Стаття містить відомості щодо впливу екзогенного мелатоніну на екскреторну, іонорегульовальну та кислотовидільну функції нирок дослідних тварин, які зазнали дії одногодинного іммобілізаційного

стресу та хлоридів алюмінію і свинцю в ранковий та вечірній проміжки доби.

Ключові слова: екзогенний мелатонін, нирки, іммобілізаційний стрес, хлориди алюмінію та свинцю.

Вступ. Останнім часом зростає екологічне навантаження на організм людини, що зумовлено забрудненням навколишнього середовища ксенобіотиками, зокрема важкими металами та їх солями [1,2]. Серед солей важких металів, які володіють патогенними властивостями, одне з цільних місць належить свинцю та його похідним. Як відомо, свинець та його сполуки належать до висококумулятивних отрут, які характеризуються повільним виведенням з організму та політропною дією [2,3].

Іншим шкідливим чинником довкілля є алюміній. Головною мішенню дії алюмінію на організм тварин і людини є ЦНС [2].

Потрібно зауважити, що найчастіше органом – мішенню для солей важких металів є нирка. Нефротоксичність солей алюмінію і свинцю є складовою частиною універсального синдрому регенеративно-пластичного дефіциту, який розвивається в екологічно несприятливих регіонах [3].

Не меншої уваги заслуговує інший шкідливий чинник, що може призвести до морфологіч-

них та функціональних змін в організмі людини – стрес. У відповідь на стресові чинники адаптаційно-компенсаторні системи організму для стабілізації основних гомеостатичних параметрів починають функціонувати на новому, більш високому і напруженому рівні [4,7].

Шишкоподібна залоза та її основний гормон – мелатонін – останнім часом привертають особливу увагу дослідників, зважаючи на політропність впливу останнього [5,6,8].

Мета дослідження. Дослідити зміни показників основних ниркових функцій у відповідь на дію стресу та солей важких металів на тлі уведення екзогенного мелатоніну.

Матеріал і методи. Дослідження виконано на 90 статевозрілих нелінійних самцях білих щурів масою 0,15 – 0,18 кг у вечірній та ранковий проміжки доби. Впродовж 1 місяця до початку та під час експерименту тварин утримували у віварії за умов сталої температури (18-21⁰С), вологості повітря (50-55%) в окремих клітках з вільним доступом до води та їжі.

Тварин поділяли на три групи: першу склали інтактні тварини, другій – впродовж 14 днів вводили солі важких металів та створювали іммобілізаційний стрес, третій – вводили мелатонін за 1 год до стресу на тлі інтоксикації солями алюмінію і свинцю.

Для проведення досліджень використовували мелатонін (Healthyway, США) у дозі 0,3 мг/кг [5], який вводили внутрішньошлунково на ізотонічному розчині натрію хлориду. 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). Для дослідження функціонального стану нирок за 2 год до декапітації тваринам проводили 5% внутрішньошлункове водне навантаження. Сечу збирали впродовж 2 год. Результати обробляли статистично.

Солі алюмінію та свинцю вводили внутрішньошлунково щоденно впродовж 14 днів експерименту о 12.00 год на 1% крохмальній суспензії. Використовували хлориди солей вказаних металів. Алюміній вводили в дозі 200 мг/кг (Руденко С.С., 2001), свинець – 50 мг/кг маси тіла тварин (Магальс В.М., 2003). Іммобілізаційний стрес моделювали шляхом утримання тварин у відповідних пластикових клітках-пеналах впродовж однієї години.

Результати дослідження та їх обговорення.

За умов уведення дослідним тваринам суміші солей алюмінію і свинцю, а також при дії 1-годинного іммобілізаційного стресу на тлі уведення мелатоніну, спостерігали наступні перебудови екскреторної функції нирок. Діурез дослідних тварин знижувався порівняно з контролем. Найменші значення цього показника виявляли о 20.00 год. У тих же щурів, яким вводили мелатонін за 1 год до стресування на тлі інтоксикації солями важких металів показники діурезу наближались до значень інтактних тварин.

Причина цього явища – сповільнення швидкості клубочкової фільтрації, яке відбувалося в обох дослідних групах. Вона вірогідно нижча порівняно з даними інтактних тварин упродовж усього періоду спостереження (табл.).

Відмічено вірогідне зростання гіперазотемії у другій дослідній групі тварин порівняно з показниками контролю. У тварин, які отримували мелатонін за 1 год до дії іммобілізаційного стресу показник мав тенденцію до зниження.

Уведення мелатоніну за 1 год до стресу на тлі дії солей важких металів запобігало розвитку калійемії – даний показник у третій дослідній групі вірогідно не відрізнявся від показників інтактних тварин (табл.).

Зменшення екскреції іонів калію у другій дослідній групі тварин спричинило зменшення концентрації вказаного катіона в сечі (рис. 1). У тварин, які отримували мелатонін, даний показник характеризувався меншими змінами.

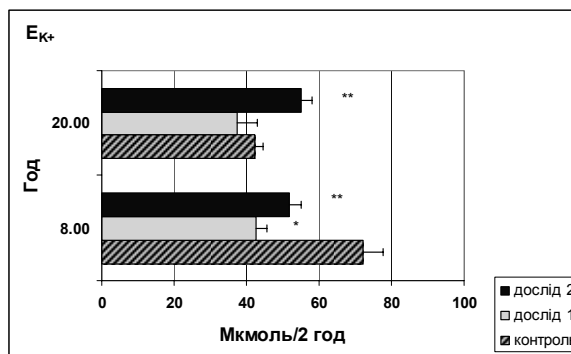


Рис. 1. Екскреція іонів калію за умов уведення мелатоніну за 1 год до стресу на тлі дії солей важких металів

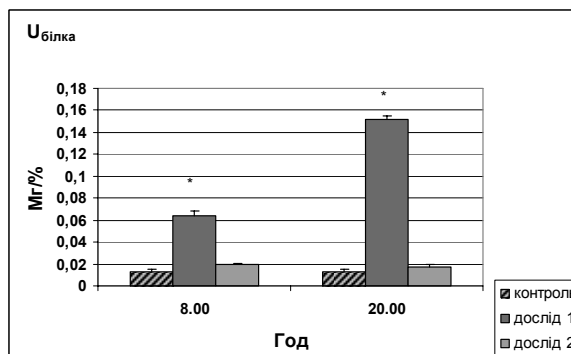


Рис. 2. Концентрація білка в сечі за умов уведення мелатоніну за 1 год до стресу на тлі дії солей важких металів

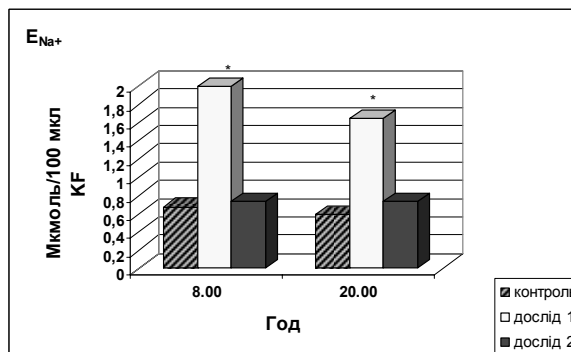


Рис. 3. Екскреція іонів натрію за умов уведення мелатоніну за 1 год до стресу на тлі дії солей важких металів

Екскреція білка у тварин, які зазнавали дії стресу на тлі інтоксикації солями важких металів, значно перевищувала показники контролю та викликала відповідно протеїнурію, особливо виражену у вечірній період спостереження. Показники тварин, які отримували мелатонін до стресування характеризувалися величинами, близькими до контролю (рис. 2).

Іонорегулювальна функція нирок також зазнавала змін. Зокрема, спостерігали збільшення концентрації іонів натрію в сечі в другій дослідній групі, що зумовлено зростанням екскреції даного катіона. У тварин, які отримували мелатонін, вказані показники зазнавали менших змін впродовж періоду спостереження (рис. 3).

Зареєстровано зменшення фільтраційної фракції іонів натрію у тварин, за дії зазначених патогенних чинників, особливо виражене о

Таблиця

Порівняння ефектів мелатоніну, уведеного за 1 год до стресу на тлі дії солей алюмінію та свинцю, на екскреторну, іонорегулювальну та кислотовидільну функції нирок ($x \pm Sx$)

Показники		Години доби	
		08.00	20.00
		(n=6)	(n=6)
Діурез, мл/2 год	I	3,683±0,1595	3,483±0,1622
	II	3,267±0,0375*	3,301±0,0790*
	III	3,421±0,1365**	3,322±0,1329**
Концентрація іонів калію в плазмі крові, мкмоль/л	I	4,556±0,5765	5,581±0,2859
	II	4,683±0,0570*	5,799±0,1251*
	III	4,625±0,0736	4,669±0,1840**
Швидкість C _{сг} , мкл/хв	I	430,150±35,4591	475,073±21,8231
	II	272,917±9,7414*	353,039±14,5074*
	III	382,989±30,7608**	384,801±19,4855**
Фільтраційна фракція іонів натрію, мкмоль/хв	I	57,068 ±5,0052	62,299±3,5053
	II	29,924±1,6135*	45,399±1,7257*
	III	49,000±4,6190**	46,462±2,3542**
Проксимальний транспорт іонів натрію, ммоль/2 год	I	6,359±0,5814	7,019±0,3993
	II	3,233±0,1830*	5,023±0,2013*
	III	5,507±0,5317	5,225±0,2668**
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль/2год	I	485,787±24,9682	454,101±26,3951
	II	352,614±14,2608*	418,687±7,6574*
	III	370,393±22,8651**	447,489±15,8439
Екскреція іонів водню, нмоль/2 год	I	0,721±0,8019	0,534±0,3161
	II	0,213±0,0444*	0,361±0,0510*
	III	0,255±0,0396**	0,412±0,0557
Екскреція кислот, що титруються, мкмоль/2год	I	25,005±1,3263	19,502±1,6857
	II	45,208±5,3497*	55,841±2,4235*
	III	32,613±6,5204**	41,859±6,8994**
Екскреція аміаку, мкмоль/2 год	I	73,229±8,2180	49,192±9,1212
	II	208,276±10,7744*	201,657±9,0857*
	III	185,639±9,1059**	183,847±8,4449**
Амонійний коефіцієнт, од	I	1,896±0,5904	2,031±0,7253
	II	1,575±0,0496	4,874±0,1002*
	III	1,545±0,0474	1,580±0,0383**

Примітка. I – контрольна група тварин; II – тварини, яким впродовж 14 днів вводили суміш солей алюмінію і свинцю та зазнавали дії 1-год іммобілізаційного стресу; III – тварини, яким вводили мелатонін за 1 год до стресу та за дії солей металів; * – вірогідність різниці між показниками контрольної (I) та дослідної (II) груп ($p < 0,05$), ** – вірогідність різниці між показниками контрольної (I) та дослідної (III) груп ($p < 0,05$); n – кількість тварин, C_{сг} – клубочковий фільтрат

8.00 год, що вірогідно відрізнялося від даних інтактних тварин. Ми реєстрували зниження показників абсолютної та відносної реабсорбції катіона в цих групах. Показники тварин, яким вводили екзогенний мелатонін, характеризувалися менш вираженими змінами.

Відмічено зростання кліренсу та концентраційного індексу іонів натрію в ранковій та вечірній години у другій групі спостереження, що вірогідно відрізнялося від показників контролю та третьої дослідної групи. Натрій-калійовий коефіцієнт обох дослідних груп перевищував дані контрольних тварин.

У тварин, які отримували суміш солей алюмінію та свинцю проксимальні та дистальні величини транспорту іонів натрію вірогідно нижчі, щодо контролю, що свідчить про виснаження адаптивних можливостей організму. При введенні мелатоніну за 1 год до іммобілізаційного стресу показник набував тенденції до нормалізації (табл.).

Отримані результати вказували і на порушення кислотовидільної функції нирок. Зокрема, ми спостерігали вірогідне зниження екскреції іонів водню в другій групі дослідних тварин упродовж усього періоду спостереження, що лише частково покращувалося дією мелатоніну.

Показник рН сечі обох дослідних груп перевищував контроль, особливо в ранковий період спостереження. Добова динаміка екскреції кислот, що титруються у тварин, яких стресували на тлі інтоксикації солями важких металів, зростала у всі досліджувані проміжки доби щодо величин інтактних тварин та знижувалася при введенні мелатоніну за 1 год до стресу.

Нами відмічено значне зростання екскреції аміаку як у вечірній, так і в ранковій проміжках доби щодо даних контрольних груп та зниження амонійного коефіцієнта більш ніж удвічі в досліджуваних тварин, що вірогідно відрізнялося від даних контролю (табл.).

Перспективи наукового пошуку. Враховуючи дію того чи іншого шкідливого чинника, наступні дослідження є особливо важливими для розробки методів профілактики, а також лікування тих порушень ниркових функцій, які викликані комбінованою дією солей алюмінію та свинцю за умов іммобілізаційного стресу, а також щодо застосування екзогенного мелатоніну як можливого коректора розладів, що виникають.

Література

1. Філіпова Л.О., Зальцман Н.К. Характеристика змін у системі регуляції агрегатного стану крові у білих щурів за пренатальної інтоксикації хлористими сполуками кадмію, талію і свинцю // Бук. мед. вісник. – 2002. – Т.6, №1. – С. 169-172.
2. Сорокина Н.С., Евлашко Ю.П. Профессиональные заболевания: Руководство для врачей // Под ред. Н.Ф. Измерова. – М.: Медицина, 1996. – 336 с.
3. Андыбура Н.Ю. Особенности морфологии коры надпочечников при воздействии ацетата свинца и фармакологическом корригирова-

нии // Тавр. мед.-биолог. вестник. – 2004. – Т.7, №4. – С. 25-30.

4. Шихевич С.Г., Оськина И.Н., Плюсина И.З. Реакция гипофизарно-надпочечниковой системы на стрессорные и иммунные стимулы у серых крыс, селекционируемых по поведению // Рос. физиол. журнал им. И.М. Сеченова. – 2002. – Т.88, №6. – С. 781-788.
5. Малиновская Н.К. Мелатонин: вчера, сегодня, завтра // Клин. мед. – 2002. – №6. – С. 71-73.
6. Tan D.X., Reiter R.J., Manchester L.C. et al. Chemical and physical properties and potential mechanisms: melatonin as a broad spectrum antioxidant and free radical scavenger // Cur. Topics. Med. Chem. – 2002. – №2. – P. 181-198.
7. Steptoe A., Willemsen G., Owen N. et al. Acute mental stress elicits delayed increases in circulating inflammatory cytokine levels // Clin. Sci. – 2001. – Vol. 101, №2. – P. 185-193.
8. Reiter R.J., Tan D.X., Osuna C. et al. Actions of melatonin in the reduction of oxidative stress: a review // J. Biomed. Sci. – 2000. – Vol. 7. – P. 444-458.

THE INFLUENCE OF MELATONIN ON THE FUNCTIONAL STATE OF THE KIDNEYS UNDER CONDITIONS OF IMMOBILIZING STRESS AND THE ACTION OF ALUMINIUM AND LEAD SALTS

M.I. Grytsiuk

Abstract. The paper deals with the influence of exogenous melatonin on the excretory, ion-regulating and acid-regulating renal functions of experimental animals which went the action of one-hour immobilizing stress and aluminium and lead chlorides during the morning and evening periods.

Key words: exogenous melatonin, kidneys, immobilizing stress, chlorides of aluminium and lead.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №4. – P.31-34

Надійшла до редакції 23.05.2006 року

УДК 616.831.45 – 091.8

Г.И.Губина-Вакулик

ПОПЫТКА ОБОБЩЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ПАТОГИСТОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЭПИФИЗА МОЗГА

Кафедра патологической анатомии
Харьковского государственного медицинского университета

Резюме. В данной работе осуществлено обобщение разнообразных фрагментов научно-исследовательских работ, собственных и консультативных, выполненных по изучению функциональной морфологии и пато-

морфологии эпифиза мозга (ЭМ) при различных состояниях организма.

Ключевые слова: эпифиз мозга, внутриутробные воздействия, патогистологические исследования.

В настоящее время общепризнанно, что ЭМ является универсальным адаптогеном [1], участвуя в приспособлении организма к изменяющимся условиям не только внешней среды, в первую очередь, светового фактора, но и внутренней среды, отвечая морфофункциональными изменениями на повреждения и нагрузки.

Гистоструктура в зависимости от соотношения паренхимы и стромы изменяется в течение

онтогенеза: трабекулярный, целлюлярный, дольчатый, псевдоальвеолярный типы строения. Каждый из пинеалоцитов способен синтезировать как индоламины (мелатонин и серотонин), так и полипептиды. Пинеалоцит в состоянии индоламинопродукции имеет ядро угловатой формы, хроматин – нежный, гетерохромный, ядрышко почти не просматривается, цитоплазма с вакуолями, содержащими индоламины, – прозрачная. Пинеа-

лоцит в состоянии полипептидпродукции имеет округлое эухромное ядро, просматривается ядрышко, цитоплазма нежная, эозинофильная. Многие пинеалоциты имеют цитологические признаки продукции как индоламинов, так и полипептидов, цитоплазма выглядит слабо эозинофильной, сетчато-вакуолизированной; соответственно и «смешанный» вид ядра. В ЭМ в постнатальном онтогенезе митозы пинеалоцитов отсутствуют, поскольку по происхождению паренхиматозные клетки ЭМ являются нейроэндокриноцитами.

Выяснено, что доношенные новорожденные имеют разную степень созревания ЭМ (чаще трабекулярный тип строения, реже появляются участки целлюлярного типа или остаются участки с первичной мезенхимой) и разный объем клеточной массы эпифиза мозга (внутриутробная гиперплазия или гипоплазия).

При внутриутробном воздействии [2-6] небольших по силе раздражителей (легкая анемия, гестоз I ст. тяжести у беременной, легкая внутриутробная гипоксия, небольшие физические нагрузки, периодические легкие эмоциональные стрессы беременной) происходит внутриутробная гиперплазия эпифиза мозга [6]. Интенсивные и продолжительные раздражители тормозят внутриутробную пролиферацию пинеалоцитов, ускоряют их дифференцировку, увеличивают морфофункциональную активность и обуславливают быструю «изнашиваемость» пинеалоцитов с апоптозом значительной части [7]. Материнская гиподинамия или материнское ожирение могут привести к ожирению плода, торможению ростовых процессов; эпифиз мозга новорожденного приобретает следующие морфо-функциональные особенности: малый объем железы, гипоплазию, низкий уровень созревания и морфофункциональной активности пинеалоцитов [3].

Уже в раннем детском возрасте железа соответствует целлюлярному типу строения, поскольку все пинеалоциты становятся зрелыми. В условиях умеренных внешних и внутренних раздражителей только лишь отдельные пинеалоциты ориентированы исключительно на индоламинпродукцию или на полипептидпродукцию. Большинство пинеалоцитов имеют цитологические признаки синтеза обеих групп биологически активных веществ.

Экспериментально на животных показано, что у молодых взрослых потомков матерей, потреблявших т.н. очень малые дозы алкоголя во время вынашивания, наблюдается гиперплазия ЭМ, увеличение абсолютного и относительного количества пинеалоцитов, ориентированных на полипептидпродукцию, причем их морфофункциональная активность повышена, что подтверждено результатами кариометрии. Количество индоламинпродуцирующих пинеалоцитов резко низкое относительно контроля. Если же самка крысы во время вынашивания получала т.н. малую дозу, у ее взрослых потомков ЭМ – с признаками гипоплазии, уменьшением количества и

морфофункциональной активности полипептидпродуцирующих пинеалоцитов. Количество индоламинпродуцирующих пинеалоцитов слабо понижено относительно контроля. В этой группе потомков обращает внимание увеличение количества глиальных элементов в пинеальной ткани, что косвенно свидетельствует о более интенсивном апоптозе пинеалоцитов у этих животных.

При эпизодическом воздействии сильного раздражителя происходит резкая активизация микроскопической картины индоламинопродукции, т.е. и синтеза, и выведения индоламинов, из которых серотонин, как известно, выполняет стресс-формирующую роль, а мелатонин – стресс-лимитирующую. В исследовании, посвященном изучению динамики микроструктуры ЭМ при получении смертельной физической травмы [8], показано, что у умерших в первые десятки минут после получения травмы, по сравнению с практически мгновенно умершими, отмечается уменьшение площади прозрачной цитоплазмы индоламинпродуцирующих пинеалоцитов и увеличение площади их ядер, что можно расценить как аварийное выведение имеющихся запасов индоламинов в цитоплазматических вакуолях и стимуляцию синтеза информационной РНК в ядре. Количество полипептидпродуцирующих пинеалоцитов уменьшается в связи с происходящей их передифференцировкой в индоламинпродуцирующие.

В течение одного-двух часов жизни пострадавшего до смертельного исхода происходит дальнейшее увеличение средней площади ядра пинеалоцитов, исчезновение прозрачных вакуолей из цитоплазмы, что можно трактовать как признаки интенсивного синтеза и выведения индоламинов без формирования запасов. Одновременно в пинеальной ткани резко усиливаются явления апоптоза пинеалоцитов. Жизнь пострадавшего приблизительно около суток после травмы сочетается с дальнейшей интенсификацией апоптоза пинеалоцитов и уменьшением общего их количества, расширением пустого пространства в ткани. Группы апоптотических телец не утилизируются как обычно быстро, а оказываются материалом для дистрофического кальциноза и образования мозгового песка. Средний размер ядер пинеалоцитов уменьшен относительно предыдущего срока, однако этот показатель выше, чем при мгновенной смерти.

Выявленная закономерность имеет особенности, если смертельная травма была получена в состоянии сильного алкогольного опьянения. Эти особенности патогистологии можно трактовать таким образом: человек в состоянии сильного алкогольного опьянения уже находится в состоянии сильного стресса, а смертельная травма продолжает стимуляцию его ЭМ, но истощенность пинеалоцитов и массивный апоптоз развиваются быстрее. В двух случаях наблюдали пострадавших, находившихся в состоянии запоя (не первого в жизни). ЭМ в этих случаях оказался с очень

малым количеством паренхимы на периферии железы, абсолютно доминировали кальцинозы, большинство пинеалоцитов были в состоянии морфофункциональной истощенности, апоптоза.

Аналогичное опустошенное состояние эпифиза мозга наблюдали у двух пациентов среднего возраста с многолетним тяжелым диссеминированным псориазом, совершивших самоубийство [9]. В этих случаях можно предположить, что хронический эмоционально негативный стресс обусловил высокий уровень функционирования ЭМ, его быструю морфофункциональную «истощенность».

Похожую тенденцию патогистологических изменений в ЭМ наблюдали в эксперименте с содержанием животных в режиме постоянного освещения в течение 1-3-5-ти месяцев [10]. Отмечено уменьшение объема паренхимы, нарастание объема стромы, разделяющей железу на дольки. В середине некоторых долек формируется пустое пространство за счет значительной убыли пинеалоцитов (формирование псевдоальвеол). Цитологические особенности строения пинеалоцитов соответствуют индоламинпродуцирующей функции. Обращает внимание наличие пинеалоцитов с очень крупными и светлыми, однако не эухромными ядрами, хроматин выглядит очень мелко дисперсным — это пинеалоциты, продуцирующие индоламины на очень высоком уровне. В подобных ядрах часто встречается маргинация хроматина, т.е. имеет место ускоренный апоптоз пинеалоцитов. Средняя площадь ядер пинеалоцитов резко увеличена в связи не только с высокой общей нагрузкой на ЭМ, но и компенсаторно в связи с уменьшением общего количества пинеалоцитов, т.е. атрофией ЭМ.

Таким образом, изучение патогистологических изменений ЭМ, связанных с организацией гомеостаза в аварийных ситуациях, быстро проходящих или долго продолжающихся, обнаружение признаков морфофункционального «истощения» ЭМ позволяет предположить целесообразность разработки способов использования пинеальной ткани или БАВ ЭМ с лечебной и профилактической целью во многих жизненных ситуациях для обеспечения благополучного исхода и предупреждения атрофии ЭМ.

AN ATTEMPT OF GENERALIZING THE RESULTS OF A PATHOHISTOLOGIC INVESTIGATION OF THE PINEAL GLAND

G.I.Gubina-Vakulik

Abstract. The paper has carried out a generalization of a various fragments of research papers, both the author's own and consultative ones, carried out with the object of studying the functional morphology and pathomorphology of the pineal gland (PG) in case of different conditions of the organism.

Key words: pineal gland, intrauterine influences, pathohistologic investigations.

Литература

1. Слепушкин В.Д., Пашинский В.Г. Эпифиз и адаптация организма.- Томск, 1982. – 210с.
2. Алешин Б.А., Яковцова А.Ф., Губина-Вакулик Г.И. Морфологическая оценка функционирования аденогипофиза, эпифиза крупного плода // Сб. эндокринологии.-Киев,1983. - Вып.13. - С.23-27.
3. Губина-Вакулик Г.И., Сорокина И.В. Сезонность морфофункционального состояния эпифиза и брыжеечных лимфатических узлов матери и новорожденного, их связь с массой тела новорожденного// Сб.Актуальные вопр. патол. анат. – Харьков, 1990. - С.253-258
4. Yakovtsova A.F., Grischenko V.I., Gubina-Vakulik G.I., Sorokina I.V. Large fetus and its endocrine system; placenta at macrosomia // Pediatric Rev. Commun.-1991. – Vol.6. -P.79-89.
5. Кліменко Т.М., Губіна-Вакулік Г.И. Статевий диморфізм морфофункційних характеристик епіфіза у новонароджених, зазнавших гіпоксичного ураження та асфіксії // Нейрофізіологія. – 1999. – Т.31, №1. – С.1-3.
6. Яковцова А.Ф., Губіна-Вакулік Г.И., Кіхтенко О.В. Патологічна анатомія гіпофаз і епіфіза мозку плодів та новонароджених від матерів з ОРН-гестозом// Гал. лікар. вісник. – 2003. – Т.10, №4. – С.150.
7. Yakovtsova A.F., Gubina-Vakulik G.I. Intrauterine apoptosis in fetal pineal gland in maternal ORN-gestosis Abst. XXIV-th International Congress of the International Academy of Pathology, 5-10 October 2002, Amsterdam, The Netherlands. – 2002. – Vol. 41, Sup.1. – P.11.
8. Губина-Вакулик Г.И., Пашенко Ю.В. Смертельная механическая травма и морфофункциональное состояние эпифиза мозга // Медицина сегодня и завтра.-2004, Т.2. – С.58-61.
9. Броше О.Я., Яковцова А.Ф., Морфофункциональный стан епіфіза мозку у хворих на псориаз // Гал. лікар. вісник. – 2003. – Т.10, №4. – С.7-8.
10. Губина-Вакулик Г.И., Бондаренко Л.А. Кариометрия на компьютерных изображениях как способ определения морфофункциональной активности эпифиза мозга // Вісн. проблем біол. і мед.- 2003. – №2. – С.24.

State Medical University (Kharkiv)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №4.- P.34-36

Надійшла до редакції 22.06.2006 року

УДК 612.434.018:612.017.2+612.176

В.М.Гуралюк

ВПЛИВ ФОТОПЕРІОДУ НА ЦИРКАДІАННІ РИТМИ СЕКРЕЦІЇ КОРТИКОСТЕРОНУ В СТРЕСОВАНИХ ЩУРІВ

Кафедра медичної біології, генетики та гістології (зав. – чл.-кор. АПН України, проф. В.П.Пішак)
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

Резюме. У досліджах на нелінійних щурах-самцях вивчали вплив 1-годинного іммобілізаційного стресу та постійного освітлення на циркадіанні зміни рівня кортикостерону в плазмі крові щурів. Встановлено, що дія стресу викликає підвищення рівня кортикостерону в

крові зі збереженням його ритму секреції. Перебування тварин при постійному освітленні призводить до інверсії та зниження амплітуди ритму.

Ключові слова: фотоперіод, циркадіанні ритми, кортикостерон, епіфіз мозку.

Вступ. В основі фотоперіодичної регуляції фізіологічних процесів у ссавців лежить властивість ритмічної організації функцій. Інформація про зміну світлової та темної фаз доби надходить до супрахіазматичних ядер гіпоталамуса, які є компонентом гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи. Ця система є центральною віссю в регуляції та підтриманні біологічних ритмів живого організму [4,12]. Месенджером цієї системи, який регулює ритмічну активність ендокринних залоз, є мелатонін. Найбільша кількість мелатоніну виробляється шишкоподібною залозою, активність якої контролюється гіпоталамусом. Акрофаза секреції цього гормону припадає на нічні години доби, його нічна концентрація в крові в десятки разів перевищує денну [2,5].

Відомо, що у відповідь на стресовий чинник першими реагують надниркові залози екскрецією катехоламінів та глюкокортикоїдів. Тривале перебування в умовах постійного освітлення зумовлює активацію стрес-реалізуючих систем організму, а також повне пригнічення синтезу мелатоніну шишкоподібною залозою, що спричиняє десинхронізацію глюкокортикоїдної функції надниркових залоз [3,9]. Це призводить до порушення узгодженого функціонування стрес-реалізуючих та стрес-лімітувальних систем. Глюкокортикоїди, що секретуються під час стресу, необхідні для успішної адаптації до різних стресорів. Водночас їх надмірна екскреція має негативний вплив на нервову систему, зокрема на гіпокамп [6,11]. Також глюкокортикоїди беруть участь як у регуляції синтезу катехоламінів, так і в прояві їх дії під час стресу. Незважаючи на істотне фізіологічне значення глюкокортикоїдів, у літературі розбіжні дані щодо циркадіанних ритмів їх секреції та вплив стресу і постійного освітлення на концентрацію кортикостероїдів у крові [1,4,10].

Мета дослідження. Дослідити особливості циркадіанного ритму глюкокортикоїдної функції надниркових залоз, зумовлені стресом на фоні постійного освітлення.

Матеріал і методи. Дослідження виконано на 96 білих нелінійних щурах-самцях масою 150-200 г. Експериментальних тварин поділено на чотири групи: 1) контрольні; 2) стресовані; 3) тварини, які перебували 7 днів в умовах постійного освітлення та 4) тварини, яких піддавали

стресу, утримуючи їх перед тим тиждень при постійному освітленні. Для виявлення особливостей циркадіанної динаміки секреції кортикостерону досліді проводили з 6-годинними інтервалами (о 08.00, 14.00, 20.00 та 02.00 год). Дві групи дослідних тварин впродовж 7 днів до експерименту перебували при цілодобовому освітленні інтенсивністю 1500 люкс. Стресування тварин проводили шляхом іммобілізації в спеціальних клітках-пеналах, де їх утримували протягом однієї години. Після іммобілізації тварин декапітували. Декапітацію всіх груп тварин проводили з дотриманням правил Європейської конвенції із захисту тварин (Страсбург, 1986). Концентрацію кортикостерону в плазмі крові визначали радіоімунологічним методом, статистичну обробку результатів і визначення вірогідності різниці проводили з використанням критерію Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення.

У результаті проведених експериментів встановлено, що вміст кортикостерону в плазмі крові щурів має чіткі циркадіанні характеристики. Так, у контрольних тварин мінімальний вміст кортикостерону відмічений у вечірні години (20.00), коли його концентрація складала $42,34 \pm 3,78$ нмоль/л (рис. 1). У нічні години концентрація цього гормону незначно зростає, досягаючи максимального рівня в ранкові години. Так, о 08.00 год. ранку цей показник дорівнював $119,20 \pm 9,71$ нмоль/л.

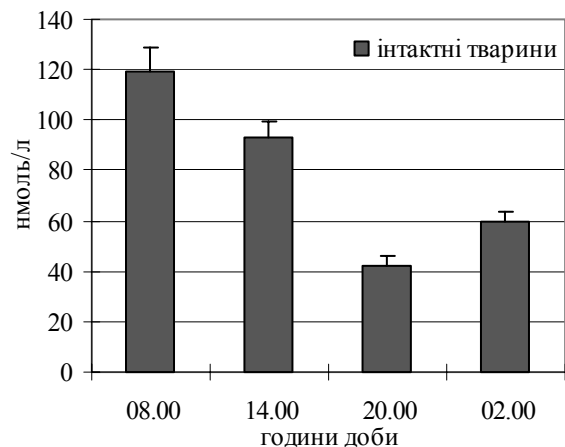


Рис. 1. Вміст кортикостерону в плазмі крові контрольних тварин у різні періоди доби

Відомості щодо акрофази ритму секреції кортикостерону розбіжні. Так, за висновками деяких авторів, пік секреції цього гормону припадає на вечірні години і немає істотних коливань впродовж доби [8,9]. В інших роботах вказано, що максимальна концентрація глюкокортикоїдів, зокрема кортикостерону, припадає на ранкові години [9]. Таким чином, отримані нами циркадіанні коливання концентрації кортикостерону в плазмі крові з акрофазою в ранкові години узгоджуються з результатами окремих авторів [4,6].

Імобілізація, яка являє собою екзогенний емоційний стресор, у кінцевому результаті призводить до розвитку ендogenous стресу, оскільки зміна синтезу, секреції й обміну низки гормонів, зокрема кортикостерону, шкідливо діє на внутрішні емоційгенні структури, що, у свою чергу, призводить до зрушення вегетативних функцій [5,11]. При моделюванні тваринам імобілізаційного стресу спостерігали істотне підвищення секреції кортикостерону, відповідно зростала і його концентрація в крові. Так, стрес-реакція викликала підвищення рівня кортикостерону на 60-100% в усіх дослідних групах, при цьому зберігався циркадіанний ритм його секреції (рис. 2). Найвищий показник концентрації гормону, як і в контролі, у ранкові години, коли його значення досягало $198,07 \pm 7,44$ нмоль/л, багифазу спостерігали у вечірні години ($86,71 \pm 6,78$ нмоль/л). Незважаючи на збереження ритмічності секреції кортикостерону, у дослідних тварин відмічали модульований вплив стресу на амплітуду секреції вказаного гормону. Так, амплітуда ритму його секреції у контрольних тварин становила 43,5%, у стресованих – 36,5% від мезору (рис. 4).

Таким чином, дія стресу при звичайних умовах освітлення призводить до істотного підвищення рівня глюкокортикоїдів у крові дослідних тварин. При цьому, у стресованих тварин зберігається циркадіанний ритм секреції кортикостерону. Водночас не виявлено суттєвої залежності між ступенем підвищення концентрації кортикостерону в крові та періодом доби, в якому тварини зазнавали дії стресу.

У другій частині дослідів ми визначали вплив постійного освітлення, а також освітлення в поєднанні зі стресуванням тварин, на рівень глюкокортикоїдних гормонів.

Перебування тварин при постійному освітленні призводило до інверсії циркадіанних ритмів секреції кортикостерону, зі зміщенням акрофази секреції з ранкових годин на вечірні. Так, у ранкові години його рівень складав $184,15 \pm 14,56$ нмоль/л, у вечірні – підвищувався до $203,00 \pm 11,52$ нмоль/л (рис.3). При цьому, амплітуда секреції становила 14,4% (рис.4). Мезор концентрації кортикостерону в плазмі крові в цій дослідній групі вдвічі перевищував показники контролю і складав $159,13 \pm 9,73$ проти $78,74 \pm 13,78$ нмоль/л, відповідно.

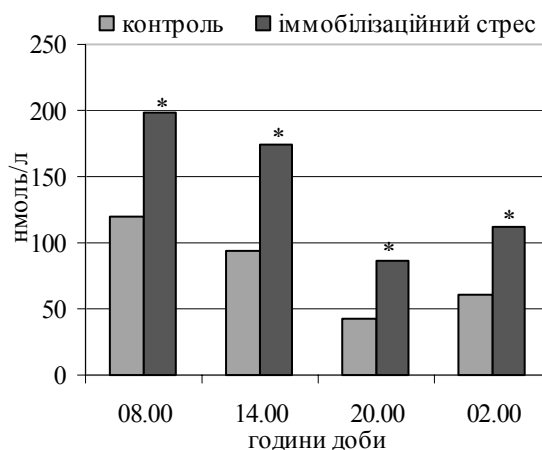


Рис.2. Зміни концентрації кортикостерону в крові щурів при стресі; * – $p < 0,001$

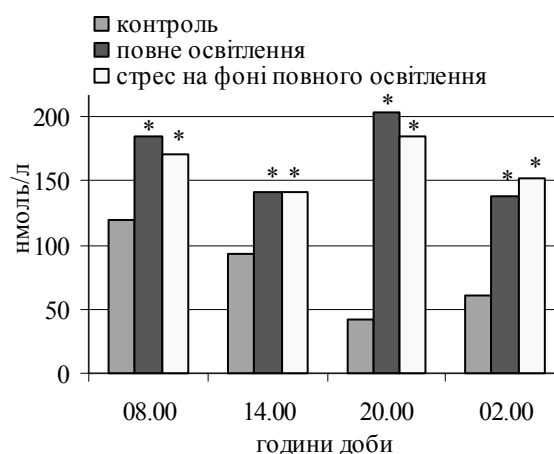


Рис.3. Вплив постійного освітлення та стресу на вміст кортикостерону в плазмі крові; * – $p < 0,001$

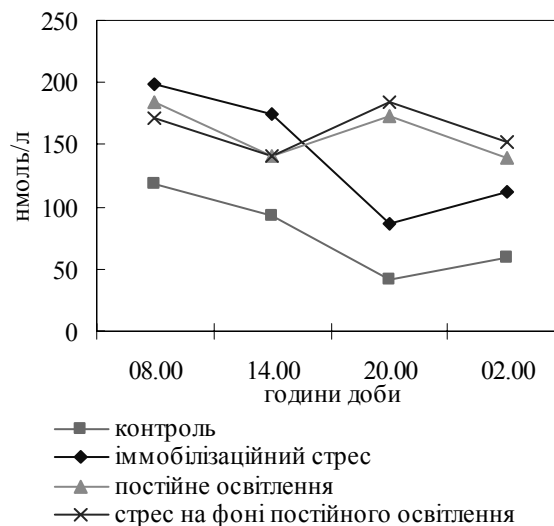


Рис. 4. Амплітуда секреції кортикостерону протягом доби

З наведених вище даних видно, що перебування тварин при цілодобовому освітленні зумовлює більш значну активацію кори надниркових залоз ніж 1-годинний імобілізаційний стрес. Це, на нашу думку, зумовлено двома чинниками. По-перше, тривале перебування тварин при ціло-

бовому інтенсивному освітленні власне виступає як потужний стресор. По-друге, постійне освітлення викликає гіпофункцію шишкоподібної залози, відповідно знижується і концентрація мелатоніну в крові. Враховуючи, що мелатонін має антиоксидантні та стрес-протективні властивості, а також йому відводиться роль основного регулятора біоритмів функцій організму, низька його концентрація в крові, ймовірно, призводить до активації гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової та стрес-реалізуючих систем організму.

Моделювання іммобілізаційного стресу тваринам, що перебували при постійному освітленні, не викликало істотного підвищення концентрації кортикостерону, щодо тварин, яким стрес не моделювали, але також утримували при повному освітленні (рис.3). Це свідчить про виснаження резервних можливостей адренокортикоцитів кори надниркових залоз і їх нездатність реагувати на дію стресора. Спостерігається тенденція до втрати циркадіанної ритмічності секреції кортикостерону. І хоча акрофаза його екскреції, як і в попередній групі, є інверсною і припадає на вечірні години, амплітуда добової секреції значно згладжена порівняно з попередніми групами і становить 11,9% (рис. 4).

Висновки

1.Кортикостерону властива добова динаміка секреції та концентрації в плазмі крові.

2.Іммобілізаційний стрес та постійне освітлення ізолювано один від одного на організм тварин, характеризується вираженою реакцією надниркових залоз на подразник та підвищенням рівня кортикостерону в крові на 60-80% порівняно з контролем.

3.Утримання тварин при цілодобовому освітленні призводить до інверсії та зменшення амплітуди добового ритму секреції кортикостерону.

4.Комбінована дія зазначених факторів не викликає потенціації та загострення прояву реакції на стресор, що свідчить про виснаження адаптаційних можливостей стрес-реалізуючих систем.

5.Постійне освітлення викликає пригнічення синтезу мелатоніну, який має виражені антистресорні та ритморегуляторні властивості щодо функціонування надниркових залоз.

Перспективи подальших досліджень. У подальших дослідженнях ми плануємо вивчити ультрамікроскопічну будову надниркових залоз у нормі та при дії стресу. Також вивчатиметься вплив уведення пептидного препарату шишкоподібної залози – епіталону на стрес-реакцію та постстресорні зміни надниркових залоз, зумовлені дією іммобілізаційного стресу.

Література

1. Лабунець І.Ф., Шатило В.Б., Магдич Л.В. Циркадіанні взаємовідносини функцій тимуса, епіфіза та гіпофізарно-надниркової системи у молодих людей і людей похилого віку // *Ендокринологія.* – 2004. – Т.9, №1. – С. 70-77.
2. Пішак В.П. Шишкоподібне тіло і біохімічні основи адаптації. – Чернівці: Медакадемія, 2003. – 152 с.
3. Бажанова Е.Д., Жуков Д.А. и др. Влияние избегаемого и неизбегаемого стресса на уровни катехоламинов в надпочечниках и кортикостерона в плазме крови у молодых и старых крыс // *Ж. эволюц. биохимии и физиол.* – 2002. – Т.38, №2. – С. 181-184.
4. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. Хронобиология и хрономедицина. М.: Триада-Х, 2000. – 488 с.
5. Перцов С.С. Влияние мелатонина на состояние тимуса, надпочечников и селезенки у крыс при острой стрессорной нагрузке // *Бюл. эксперим. биол. и мед.* – 2006. – Т.141, №3. – С. 263-266.
6. Бейер Э.В., Белик Е.В., Арушанян Э.Б. Суточные колебания концентрации кортикостерона в плазме и локомоции крыс при локальном разрушении гиппокампа // *Рос. физиол. ж.* – 1999. – Т.85, №5. – С.616-620.
7. Aguilar-Valles A., Balderas I., et al. Analysis of the Stress Response in Rats Trained in the Water-Maze: Differential Expression of Corticotropin-Releasing Hormone, CRH-R1, Glucocorticoid Receptors and Brain-Derived Neurotrophic Factor in Limbic Regions // *Neuroendocrinology.* – 2005. – Vol. 82, №5-6. – P. 306-319.
8. Gust D.A., Wilson M.E., et al. Activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis is altered by aging and exposure to social stress in female rhesus monkeys // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2000. – Vol. 85. – P. 2556-2563.
9. Jozsa R., Olah A., Cornelissen G., et al. Circadian and extracircadian exploration during daytime hours of circulating corticosterone and other endocrine hormones // *Biomed. Pharmacother.* – 2005. – Vol.59, Suppl 1. – P. 109-116.
10. Lo M.J., Kau M.M. et al. Aging effects on the secretion of corticosterone in male rats // *J. Investig. Med.* – 2000. – Vol. 48. – P. 335-342.
11. Sapolsky R. Glucocorticoids, stress, and their adverse neurological effects: Relevance to aging // *Exp. Gerontol.* – 1999. – Vol. 34, №6. – P. 721-732.
12. Vera L.M., Lopez-Olmeda J.F., Bayarri M.J., et al. Influence of light intensity on plasma melatonin and locomotor activity rhythms in tench // *Chronobiol Int.* – 2005. – Vol. 22, №1. – P. 67-78.

THE INFLUENCE OF PHOTOPERIOD ON CIRCADIAN RHYTHMS
OF CORTICOSTERONE SECRETION IN STRESSED RATS

V.M.Huraliuk

Abstract. The influence of 1-hour immobilizing stress and steady illumination on circadian changes of level of blood plasma corticosterone of rats has been studied in experiments on non-line male rats. It has been ascertained that the action of stress brings on an elevation of the blood corticosterone level with the preservation of its rhythm of secretion. The influence of permanent lighting on animals results in an inversion and decrease of the rhythm amplitude.

Key words: photoperiod, circadian rhythms, corticosterone, epiphysis.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №4. – P.37-40

Надійшла до редакції 17.06.2006 року

УДК 612.434.018:612.017.2

В.М.Гуралюк, В.П.Пішак, Р.Є.Булик

ВПЛИВ ЕПІТАЛОНУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНУ АКТИВНІСТЬ МОЗКОВОЇ
РЕЧОВИНИ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ НА ФОНІ ЗМІНЕНОГО ФОТОПЕРІОДУКафедра медичної біології, генетики та гістології (зав. – чл.-кор. АПН України, проф. В.П.Пішак)
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

Резюме. Вивчено вплив пептидного препарату – епіталону на зміни функціональної активності мозкової речовини надниркових залоз за умов постійного освітлення. Виявлено, що уведення епіталону тваринам призводить до нормалізації добових ритмів активності

мозкової речовини надниркових залоз та запобігає розвитку стрес-реакції у відповідь на дію постійного освітлення.

Ключові слова: епіталон, адреналін, циркадіанні ритми, надниркові залози.

Вступ. На теперішній час певного значення набуває вплив тривалості світлового дня на поведінку, стан здоров'я і працездатність людини, оскільки зміна дня і ночі є одним з найважливіших регуляторів фізіологічних реакцій організму. Пусковим механізмом цього процесу є синтез у темновий період доби мелатоніну – індольного гормону шишкоподібної залози. Як відомо, саме цей гормон забезпечує підтримання та регуляцію циркадіанних ритмів органів і систем організму [1,5]. Однак, у шишкоподібній залозі синтезуються речовини і пептидної природи, які мають схожий з мелатоніном вплив на фізіологічні реакції організму. Такими ж властивостями володіє їх синтетичний аналог – епіталон [2,4,5]. При зміні режиму освітлення відбувається порушення біоритмів з розвитком різних патологічних станів, а згодом і виникненням захворювань [3,9].

Порушення циркадіанних ритмів може виникати при перебуванні організму в умовах постійного освітлення і проявляться явищами десинхронозу. Інтенсивне освітлення призводить не тільки до порушення біоритмів організму внаслідок пригнічення синтезу мелатоніну, а й виступає потужним стресовим фактором, запускає активацію стрес-реалізуючих систем організму [6,9].

Першими на дію стресового чинника реагують надниркові залози, гормони яких мають чіткий добовий ритм секреції, що втрачається при перебуванні тварин в умовах постійного освітлення [7,9]. Тому, актуальним є вивчення впливу епіталону саме на цю ендокринну залозу, яка є провідною ланкою системи стрес-реалізації.

Мета дослідження. Дослідити вплив епіталону на функціональну характеристику мозкової речовини надниркових залоз на фоні порушеного циркадіанного ритму.

Матеріал і методи. Експерименти виконано на 72 білих нелінійних щурах-самцях масою 150-200 г. Тварин поділено на 3 групи залежно від умов експерименту: 1) контрольна група, яку утримували за умов звичайного світлового режиму (12.00С:12.00Т); 2) тварини з гіпофункцією шишкоподібної залози; 3) тварини з гіпофункцією шишкоподібної залози, яким вводили епіталон. Для моделювання стану десинхронозу тваринам пригнічували функцію шишкоподібної залози шляхом утримання щурів впродовж 7 діб при інтенсивному освітленні (24.00С:00Т). За даними літератури, освітлення інтенсивністю 1500-2000 люкс майже повністю гальмує синтез мелатоніну в шишкоподібній залозі, що призводить до порушення ритмів функціонування органів і систем організму. Для виявлення циркадіанної динаміки активності мозкової речовини надниркових залоз, досліди проводили з 6-годинними інтервалами (о 08.00, 14.00, 20.00 та 02.00 год.). Третій групі тварин під час перебування при повному освітленні вводили епіталон два рази на добу з розрахунку 0,5 мкг на щура. Декапітацію тварин проводили з дотриманням правил Європейської конвенції по захисту тварин (Страсбург, 1986). Концентрацію адреналіну та норадреналіну в плазмі крові визначали імуноферментним методом з використанням набору реактивів ELISA (Cat Combi фірми IBL, Hamburg).

Результати дослідження та їх обговорення.
Встановлено, що мозковій речовині надниркових залоз властивий виражений добовий ритм функціональної активності. Так, пік секреції як адре-

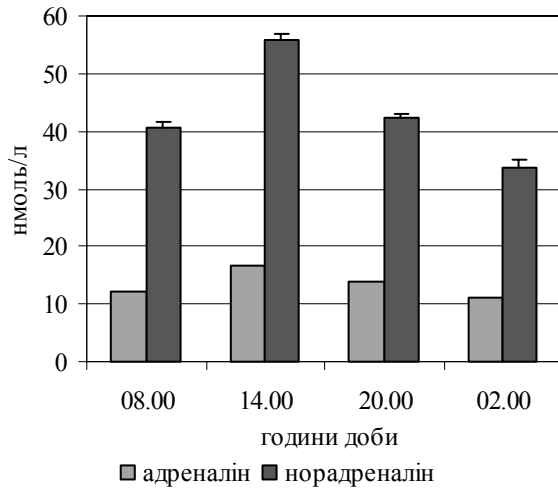


Рис. 1. Добова динаміка адреналіну та норадреналіну в плазмі крові щурів

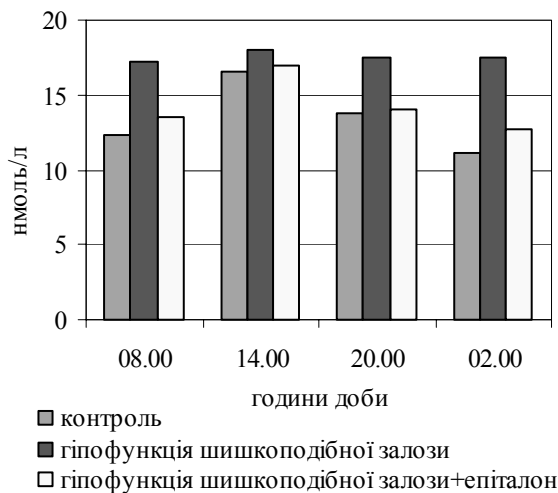


Рис. 2. Рівень адреналіну в крові щурів при гіпофункції шишкоподібної залози та при уведенні епіталону

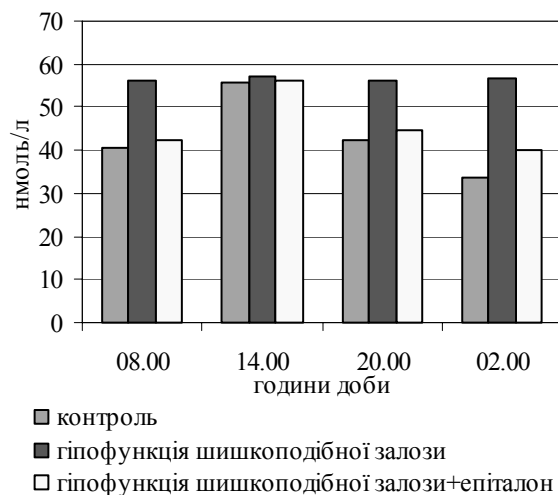


Рис. 3. Рівень норадреналіну в крові щурів при гіпофункції шишкоподібної залози та при уведенні епіталону

наліну, так і норадреналіну, припадає на денні години доби (16,54 і 55,83 нмоль/л відповідно) (рис. 1). Батифаза концентрації цих гормонів у плазмі крові спостерігається о 2.00 год, що, за даними літератури, співпадає з піком концентрації мелатоніну в крові [3,8].

Утримування тварин при постійному освітленні призводить до втрати добового ритму активності надниркових залоз (рис. 3). Так, рівень адреналіну о 14.00 год. складав 18,01 нмоль/л, о 2.00 год. – 17,45 нмоль/л. Щодо концентрації норадреналіну, його рівень підвищувався в усіх групах порівняно з контролем з втратою циркадіанного ритму секреції, який властивий контрольній групі. Підвищення концентрації катехоламінів у дослідних групах та втрата ритміки секреції свідчить про те, що постійне освітлення призводить не тільки до десинхронозу й втрати добового ритму функціональної активності, а і виступає як сильний стресовий чинник. Виникнення десинхронозу пов'язане з пригнічувальним впливом постійного освітлення на шишкоподібну залозу що спричиняє її гіпофункцію. Це в свою чергу призводить до втрати ритморегулювальних впливів цієї залози на органи і тканини.

Група тварин, якій вводили епіталон характеризувалася нижчим умістом катехоламінів у крові порівняно з тими тваринами, які не отримували препарат. Спостерігалася тенденція до відновлення білядобового ритму синтезу та секреції цих гормонів. Так, показники рівня адреналіну в плазмі крові о 14.00 год. та 02.00 год. склали 16,92 і 12,68 нмоль/л відповідно, які вірогідно не відрізнялися від таких у контрольних тварин (рис. 2). Подібну зміну динаміки цих показників спостерігали і щодо норадреналіну, оскільки уведення тваринам епіталону призводило до зниження концентрації та відновлення циркадіанної динаміки секреції цього гормону (рис. 3).

Висновки

1. Мозковій речовині надниркових залоз властиві циркадіанні ритми функціональної активності.
2. Постійне освітлення викликає стрес-зумовлене підвищення рівня катехоламінів, та призводить до гіпофункції шишкоподібної залози, результатом чого є втрата наднирковими залозами циркадіанних ритмів активності і виникнення десинхронозу.
3. Уведення епіталону тваринам нормалізує добовий ритм активності мозкової речовини надниркових залоз.

Перспективи подальших досліджень. У майбутньому планується вивчити вплив епіталону на ультрамікроскопічні зміни в кірковій та мозковій речовині надниркових залоз за умов іммобілізаційного стресу.

Література

1. Пішак В.П. Шишкоподібне тіло і біохімічні основи адаптації. – Чернівці: Медакадемія, 2003. – 152 с.

2. Зезюлин П.Н. Геропротекторное действие эпителина на эндокринную и иммунную системы крыс // Автореф. дисс.....канд. мед. наук: 14.00.53. – СПб., 2003. – 19 с.
3. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. Хронобиология и хрономедицина. М.: Триада-Х, 2000. – 488 с.
4. Коркушко О.В., Бутенко Г.М., Лабунец И.Ф. и др. Коррекция пептидами эпифиза нарушенной суточных биоритмов секреции мелатонина и тимического сывороточного фактора у практически здоровых людей пожилого возраста // Пробл. старения и долголетия. – 2006. – Т.15, №1. – С.23-35.
5. Хавинсон В.Х., Анисимов В.Н. Пептидные биорегуляторы и старение. – СПб.: Наука, 2003. – 223 с.
6. Хлусов И.А., Фомина Т.И., Дыгай А.М. и др. Реакция медуллярного вещества надпочечников на действие экстремальных факторов различной природы // Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 1997. – Т.123, №3. – С. 293-295.
7. Pierpaoli W., Bulian D., Dall'Ara A. et al. Circadian melatonin and young-to-old pineal-grafting postpone aging and maintain juvenile condition of reproductive functions in mice and rats // Exp. Gerontol. – 1997. – Vol.32, № 4/5. – P. 587-602.
8. Touitou Y. Human aging and melatonin. Clinical relevance // Exp. Gerontol. – 2001. – Vol.89, №1. – P. 103-107.
9. Vera L.M., Lopez-Olmeda J.F., Bayarri M.J., et al. Influence of light intensity on plasma melatonin and locomotor activity rhythms in tench // Chronobiol. Int. – 2005. – Vol. 22, №1. – P. 67-78.

THE EFFECT OF EPITHALON ON THE FUNCTIONAL ACTIVITY OF THE MEDULLARY SUBSTANCE OF THE ADRENAL GLANDS AGAINST A BACKGROUND OF THE ALTERED PHOTOPERIOD

V.M.Huraliuk, V.P.Pishak, R.Ye.Bulyk

Abstract. The effect of the peptide medication – epithalon on changes of the functional activity of the adrenal medullary substance has been studied under conditions of steady illumination. It has been established that the administration of epithalon to animals results in a normalization of circadian rhythms of the activity of the adrenal medullary substance and prevents the development of stress-reaction in response to the action of steady illumination.

Key words: epithalon, adrenaline, circadian rhythms, adrenal glands.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №4. - P.40-42

Надійшла до редакції 28.06.2006 року

УДК 612.273.2:612.826.33

І.І.Заморський

УЧАСТЬ ПІНЕАЛЬНОЇ ЗАЛОЗИ В МЕХАНІЗМАХ НЕГАЙНОЇ АДАПТАЦІЇ ДО ГОСТРОЇ ГІПОКСІЇ

Кафедра фармакології (зав. – проф. І.І.Заморський),
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

Резюме. У роботі проаналізовані результати 10-літніх власних досліджень, які довели участь пінеальної залози та її гормонів індолюної (мелатонін) та пептидної (у складі препарату епіталамін) природи в

регуляції механізмів негайної адаптації організму до гострої гіпобаричної гіпоксії.

Ключові слова: пінеальна залоза, гостра гіпобарична гіпоксія, мелатонін, епіталамін, фотоперіод.

Вступ. Живі організми можуть існувати в мінливих умовах зовнішнього середовища лише завдяки наявності уроджених програм адаптації до ритмічних змін довкілля та механізмів корекції цих програм із зовнішньою періодикою [22]. Роль корегуючого фактора у хроноперіодичній системі організму виконує фотоперіод, або довжина добової освітленості. У фотоперіодичній системі головного мозку [9] довжина фотоперіоду перетворюється у зміну циркулюючого рівня основного пінеального гормону – мелатоніну. При цьому мелатонін синхронізує ритми периферичних тканин, здійснює антистресовий і антиок-

сидантний захист організму, модулює активність нейромедіаторних систем головного мозку та всієї нейроендокринної системи. Це забезпечує пристосування організму до небезпечних впливів зовнішнього середовища, зокрема в зимовий період року. Можна припустити, що фотоперіодичні компоненти адаптації можуть використовуватися для пристосування до дії неперіодичних небезпечних впливів, в тому числі під час гострої гіпоксії.

Мета дослідження. Встановити участь пінеальної залози (шишкоподібного тіла) в негайній адаптації лабораторних щурів до гострої гіпоксії.

Матеріал і методи. Досліди проведені на статевонезрілих самцях безпородних білих щурів, які досягали на момент евтаназії ювенільного віку. У дослід брали лише середньостійких до гіпоксії тварин. Стійкість щурів до гострої гіпобаричної гіпоксії визначали за тиждень до початку моделювання фотоперіодичних змін. Зміни активності пінеальної залози тварин моделювали протягом 1 тижня за допомогою трьох режимів освітлення: звичайного освітлення, постійного освітлення (стан “фізіологічної” пінеалектомії) і постійної темряви – стан підвищення функціональної активності пінеальної залози [17]. Після цього тварин піддавали впливу гострої гіпоксичної гіпобаричної гіпоксії, що еквівалентна висоті 12000 метрів. На цій висоті тварини знаходилися до моменту другого агонального вдиху, після чого здійснювали їх спуск на попередню нульову висоту. Евтаназію тварин виконували через 30 хв після припинення дії гіпоксії [6]. Стан термінової адаптації тварин до гострої гіпоксії оцінювали за такими показниками: 1) виживання тварин за гострої гіпоксії критичного рівня; 2) співвідношенням вмісту циклічних нуклеотидів, яке характеризує чутливість тканин до гіпоксії; 3) активністю Na^+ , K^+ -АТФ-ази і 5'-нуклеотидази – маркерних ферментів плазматичних мембран, які першочергово піддаються вільнорадикальній атаці за гіпоксії [21]; 4) станом прооксидантно-антиоксидантної рівноваги, порушення якої вважають одною з головних причин смерті клітин за гіпоксії; 5) плазмовими рівнями кортикостерону і пролактину. Отримані дані обробляли методами варіаційної статистики за допомогою пакету програм “Statistica 5.0”.

Результати дослідження та їх обговорення.

Після гострої гіпоксії в корі головного мозку співвідношення вмісту циклічних нуклеотидів збільшувалося за звичайного освітлення і залишалося високим за постійного світла (за рахунок зростання внутрішньоклітинного пулу цАМФ). За тривалої темряви співвідношення залишалося низьким за рахунок зростання пулу цГМФ [21]. Оскільки співвідношення між циклічними нуклеотидами свідчить про чутливість клітин до гіпоксії, то, відповідно, постійне освітлення збільшує чутливість нейронів до гіпоксії, а постійна темрява зменшує її [7].

Такий висновок підтвердився результатами інших досліджень. Так, найменша активність ключового ферменту нейронів (Na^+ , K^+ -АТФ-ази) зареєстрована після гіпоксії за умов постійного світла [4]. Вміст продуктів пероксидного окиснення ліпідів збільшувався після гіпоксії за звичайного освітлення та за постійного світла, а за сталої темряви вміст цих продуктів суттєво не змінювався [1]. Зокрема, вміст вторинного продукту ліпідної пероксидації, що реагує з тіобарбітуровою кислотою – малонового альдегіду, після гіпоксії збільшувався за звичайних умов освітлення і за постійної темряви, залишаючись найбільшим за постійного світла, а найменшим – за

постійної темряви. Активність основного ферменту антиоксидантного захисту нейронів – глутатіонпероксидази – знижувалась після гіпоксії за звичайного освітлення та за постійної темряви, залишаючись найнижчою за постійного світла. Активність іншого детоксикаційного антиоксидантного ферменту – каталази – істотно знижувалась теж за постійного світла. Все це супроводжувалося вірогідним виснаженням запасів ендogenous антиоксиданту відновленого глутатіону саме за умов постійного світла [6]. Отже, гостра гіпоксія на фоні постійного освітлення істотно посилювала вільнорадикальне окиснення ліпідів, а постійна темрява частково компенсувала такі порушення прооксидантно-антиоксидантної рівноваги.

Водночас вміст продуктів білкової пероксидації збільшувався після гіпоксії за звичайних умов освітлення і залишався таким же високим як у контрольних тварин за постійного світла і постійної темряви [12]. У плазмі крові після гіпоксії за постійного світла спостерігалось значне зростання рівня кортикостерону при найнижчому рівні цього гормону в контрольних тварин, що вказує на посилення активності стрес-реалізуючих систем і, відповідно, пошкоджувального впливу гіпоксії. Водночас реєструвалися низькі рівні пролактину саме за умов постійного світла, що вказує на послаблення активності стреслімітуючих систем [5].

Таким чином, у разі постійного освітлення протягом тижня чутливість організму лабораторних щурів до гострої гіпоксії підвищувалась, а за постійної протягом тижня темряви підвищувалась стійкість до гіпоксії. Отримані результати можна пояснити участю пінеальної залози в механізмі адаптації до гострої гіпоксії. Шишкоподібне тіло, як “нейроендокринний трансдуктор” перетворює закодовану в нервових імпульсах тривалість фотоперіоду у зміну рівня циркулюючого мелатоніну. Останній не тільки синхронізує ритми периферичних тканин, але й є вираженим ендogenous антиоксидантом [24]. При зменшенні рівня циркулюючого мелатоніну, що відбувається за умов збільшення тривалості освітлення, активується вільнорадикальне окиснення макромолекул [19]. Скорочення фотоперіоду сприяє синтезу мелатоніну в шишкоподібному тілі, який перехоплює вільні радикали, у першу чергу супероксид-аніон, а також найбільш небезпечний гідроксильний радикал, збільшує синтез і активність антиоксидантних ферментів та зменшує активність ферментних систем, що генерують вільні радикали. Така дія пінеального гормону сприятиме адаптації до гіпоксії.

Для перевірки припущення про участь шишкоподібного тіла в адаптації до гіпоксії досліджена функціональна активність пінеалоцитів за гострої гіпоксії. Як маркери функціональної активності пінеалоцитів використовували вміст серотоніну, що є попередником у синтезі мелатоніну, та вміст циклічних нуклеотидів [11]. Відомо, що

вміст циклічних нуклеотидів у пінеальних клітинах підвищується тільки при посиленні синтезу гормонів, причому не тільки індолюної, але й пептидної природи [9].

Гостра гіпоксія викликала збільшення функціональної активності пінеалоцитів [8]. При цьому проведено порівняння ролі адренергічної і неадренергічної регуляції у функціональній активації пінеалоцитів за гіпоксії. Так, антиадренергічні речовини без дії гострої гіпоксії, як і очікувалося згідно даних літератури, зменшували функціональну активність пінеалоцитів. Однак, антиадренергічні речовини на фоні гострої гіпоксії сприяли збільшенню функціональної активності пінеальних клітин. Такі результати вказують на роль малодослідженої неадренергічної регуляції у функціональній активації шишкоподібного тіла за гострої гіпоксії. Таким чином, отримані дані підвищення гормон-синтетичної функції пінеалоцитів підтверджують участь шишкоподібного тіла в реакції організму на гостру гіпоксію.

З метою доведення ролі шишкоподібного тіла не тільки в реакції на гіпоксію, але в антигіпоксичному захисті організму були проведені серії експериментів з введенням пінеальних гормонів. Гормони вводили внутрішньоочеревинно за 30 хвилин до моделювання гострої гіпоксії. Виявлено, що мелатонін збільшував показники виживання тварин за гіпоксії критичного рівня. Отже, мелатонін володіє антигіпоксичними властивостями [2].

Одночасно у передньому мозку мелатонін попереджав інактивацію Na^+ , K^+ -АТФ-ази та підвищував активність 5'-нуклеотидази, що синтезує ендогенний антигіпоксичний аденозин [27,26]. У гіпокампі і габенулярному комплексі мелатонін запобігав зростанню рівня цГМФ, яке спостерігали за гострої гіпоксії [7]. Згідно даних А. Верма та співавт. [25] для габенулярного комплексу, який філогенетично пов'язаний з шишкоподібним тілом, єдиною причиною зміни рівня цГМФ вважають зрушення активності ферменту гемоксигенази, що синтезує газоподібний нейромедіатор монооксид вуглецю. Отже, мелатонін блокує синтез монооксиду вуглецю за гострої гіпоксії.

У цілому передньому мозку мелатонін запобігав інтенсифікації ліпідної пероксидації та підвищував активність антиоксидантних ферментів, зокрема глутатіонового циклу [3,13]. Водночас інтенсивність білкової пероксидації у корі великих півкуль зменшувалася тільки за звичайного освітлення, а при порушенні фотоперіодичності, тобто за постійних світла і темряви, інтенсивність залишалася високою. При цьому за темряви зареєстровано навіть збільшення вмісту продуктів окиснювальної модифікації білків [18]. Це, на наш погляд, можна пояснити модуляторним впливом мелатоніну на активність серотонінергічної системи головного мозку та рівнем серотоніну [10], оскільки серотонін, за даними Daniels W.M. et al., вважають головним захисником білків нейронів [23].

Дослідження рівнів гормонів стресу [16] підтвердило модуляторні властивості мелатоніну і залежність його дії від характеру освітленості: рівень кортикостерону підвищувався за звичайного освітлення і постійної темряви, однак знижувався за постійного освітлення, тобто тоді, коли спостерігали найвищу активність систем реалізації стресу. Одночасно рівень пролактину, що обмежує прояви стресу, підвищувався саме за умов постійного світла. Таким чином, мелатонін є тим гормоном організму, що зменшує пошкодження клітин за гострої гіпоксії залежно від тривалості фотоперіоду.

Порівняння антиоксидантних впливів мелатоніну і пептидного препарату з пінеального комплексу – епіталаміну – за гострої гіпоксії довело більшу ефективність дії епіталаміну. Після введення епіталаміну вміст продуктів ліпідної пероксидації, зокрема малонового альдегіду, більш помітно зменшувався, особливо в гіпокампі. При цьому вміст продуктів білкової пероксидації не тільки не зростав, на відміну від дії мелатоніну, а зменшувався [15]. Водночас, епіталамін так само, як й мелатонін протидіяв пригніченню активності Na^+ , K^+ -АТФ-ази та сприяв активації 5'-нуклеотидази в передньому мозку щурів [14].

У цілому, отримані дані дозволили сформулювати цілісну концепцію участі фотоперіоду за дії гормонів шишкоподібного тіла в негайній адаптації організму до гострої гіпоксії [9,20].

Висновок

Пінеальна залоза займає одне з важливих місць у всій системі антигіпоксичного захисту організму, здійснює його залежно від тривалості фотоперіоду за дії власних гормонів індолюної (мелатонін) і пептидної (у складі препарату епіталаміну) природи.

Перспективи подальших досліджень. Необхідні подальші дослідження місця і ролі окремих гормонів пінеальної залози, а також інших структур фотоперіодичної системи головного мозку [9] в регуляції адаптації організму до різноманітних стресових впливів.

Література

1. Заморський І.І. Інтенсивність пероксидного окиснення ліпідів за різного освітлення // Бук. мед. вісник. – 1998. – Т. 2, № 1. – С. 108–112.
2. Заморський І.І. Вплив мелатоніну та різного фотоперіоду на виживання щурів за гострої гіпоксії // Одеський мед. журн. – 1998. – № 6 (50). – С. 23–25.
3. Заморський І.І. Інтенсивність перекисного окиснення ліпідів у дискретних структурах переднього мозку щурів при введенні мелатоніну і епіталаміну на фоні гострої гіпоксії // Мед. хімія. – 2003. – Т. 5, № 1. – С. 28–31.
4. Заморський І.І. Вплив мелатоніну за гострої гіпоксії на активність Na^+ , K^+ -аденозинтрифосфатази в передньому мозку щурів на фоні різної довжини фотоперіоду // Укр. мед. альманах. – 2003. – Т. 6, № 1. – С. 27–29.

5. Заморський І.І. Рівень глюкокортикоїдів і пролактину в плазмі крові щурів за дії гострої гіпоксії на тлі зміненої довжини фотоперіоду // Бук. мед. вісник. – 2003. – Т. 7, № 1–2. – С. 45–47.
6. Заморський І.І., Мещишен І.Ф., Пішак В.П. Фотоперіодичні зміни системи глутатіону мозку за гострої гіпоксії // Укр. біохім. журн. – 1998. – Т. 70, № 6. – С. 69–75.
7. Заморський І.І., Пішак В.П. Влияние мелатонина на содержание циклических нуклеотидов и интенсивность ПОЛ в гиппокампе и габенуле головного мозга крыс при острой гипоксии // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2000. – Т. 130, № 8. – С. 168–171.
8. Заморский И.И., Пишак В.П. Роль неадренергической регуляции в реакции шишковидного тела крыс на острую гипоксию и введение эпیتالаміна // Вопр. мед. химии. – 2000. – Т. 46, вып. 1. – С. 28–35.
9. Заморский И.И., Пишак В.П. Функциональная организация фотопериодической системы головного мозга // Успехи физиол. наук. – 2003. – Т. 34, №4. – С. 37–53.
10. Заморський І.І., Пішак В.П. Вплив мелатоніну та епіталаміну на вміст серотоніну в структурах переднього мозку щурів за гострої гіпобаричної гіпоксії // Експерим. та кліні. фізіологія і біохімія. – 1999. – № 1. – С. 11–15.
11. Заморський І.І., Пішак В.П. Вплив епіталаміну за гострої гіпоксії на вміст циклічних нуклеотидів і серотоніну в шишкоподібному тілі щурів // Медичні перспективи. – 1999. – Т. 4, № 1. – С. 19–21.
12. Заморський І.І., Пішак В.П. Стан пероксидного окиснення білків у корі великих півкуль та гіпокампі головного мозку щурів за дії гострої гіпоксії та різної довжини фотоперіоду // Бук. мед. вісник. – 2000. – Т. 4, № 1. – С. 174–179.
13. Заморський І.І., Пішак В.П., Мещишен І.Ф. Вплив мелатоніну на фотоперіодичні зміни системи глутатіону мозку за гострої гіпоксії // Фізіол. журн. – 1999. – Т. 45, № 4. – С. 69–76.
14. Заморський І.І., Пішак В.П., Мещишен І.Ф. Вплив мелатоніну та епіталаміну на активність маркерних ферментів плазматичних мембран клітин переднього мозку щурів за умов гострої гіпоксії // Укр. біохім. журн. – 1999. – Т. 71, № 6. – С. 33–36.
15. Заморський І.І., Пішак В.П., Мещишен І.Ф. Вплив епіталаміну на інтенсивність окиснювальної модифікації білків плазми крові щурів за гострої гіпоксії та різної довжини фотоперіоду // Ліки. – 1999. – № 5–6. – С. 83–86.
16. Заморський І.І., Пішак В.П., Ходоровський Г.І. Вплив мелатоніну на рівень кортикостерону і пролактину в плазмі крові щурів за різної довжини фотоперіоду та гострої гіпоксії // Ендокринологія. – 2000. – Т. 5, № 1. – С. 22–28.
17. Заморський І.І., Пішак В.П., Ходоровський Г.І., Сопова І.Ю. Спосіб та пристрій для моделювання біоритмологічних змін // Пат. № 49375А Україна (UA), МПК 7 G09B23/28. – № 2001117996; Заявл. 22.11.2001; Опубл. 16.09.2002. Бюл. № 9, 2002. – 3 с., іл.
18. Заморський І.І., Сопова І.Ю., Філіпець Н.Д. Особливості антиоксидантної дії мелатоніну в передньому мозку щурів за гострої гіпоксії // Бук. мед. вісник. – 2002. – Т. 6, № 3–4. – С. 155–158.
19. Мещишен І.Ф., Пішак В.П., Заморський І.І. Мелатонін: обмін та механізм дії // Бук. мед. вісник. – 2001. – Т. 5, № 2. – С. 3–15.
20. Пішак В.П., Заморський І.І. Влияние пинеальных гормонов на чувствительность организма к острой гипоксии: Научные труды I Съезда физиологов СНГ «Физиология и здоровье человека». – М.: Медицина-Здоровье, 2005. – Т. 2. – С. 227.
21. Пішак В.П., Заморський І.І. Вплив гострої гіпобаричної гіпоксії на вміст циклічних нуклеотидів в окремих структурах переднього мозку щурів // Медична хімія. – 2000. – Т. 2, № 1. – С. 25–28.
22. Пішак В.П., Заморський І.І., Ходоровський Г.І. Фотоперіод — основний часовий інтегратор фізіологічних систем // Інтегративна антропологія. – 2004. – № 2 (4). – С. 74–79.
23. Daniels W. M. U., van Rensburg S. J., van Zyl J.M. et al. Free radical scavenging effects of melatonin and serotonin: possible mechanism // NeuroReport. – 1996. – Vol. 7, N 10. – P. 1593–1596.
24. Reiter R. J. Functional pleiotropy of the neurohormone melatonin: antioxidant protection and neuroendocrine regulation // Front. Neuroendocrinol. – 1995. – Vol. 16, N 4. – P. 383–415.
25. Verma A., Hirsch D.J., Glatt C.E. Carbon monoxide: A putative neural messenger // Science. – 1993. – Vol. 259. – P. 381–384.
26. Zamorsky I. The effect of melatonin on the activity of the brain 5'-nucleotidase in case of acute hypoxia // Pathophysiology. – 1998. – Vol. 5, suppl. 1. – P. 270.
27. Zamorskii I.I., Pishak V.P. Effect of melatonin on the intensity of adenosine production in the rat forebrain under conditions of acute hypoxia and varied photoperiodicity // Neurophysiology. – 2003. – Vol. 35, N 1. – P. 44–47.

PARTICIPATION OF THE PINEAL GLAND IN THE MECHANISMS
OF IMMEDIATE ADAPTATION TO ACUTE HYPOXIA

I.I.Zamorskyi

Abstract. The research analyzes the results of 10-year own studies that have proved a participation of pineal gland and its hormones of indole (melatonin) and peptide (in the ingredients of the preparation epithalamin) nature in the regulation of mechanisms of immediate adaptation of organism to acute hypobaric hypoxia.

Key words: pineal gland, acute hypobaric hypoxia, melatonin, epithalamin, photoperiod.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №4.- P.42-46

Надійшла до редакції 14.06.2006 року

УДК 612.434.9:616.329-002-092.9

О.С.Заячківська¹, О.Р.Джура², А.М.Яценко²ВИВЧЕННЯ ВАЗОДИЛАТОРНИХ ЕФЕКТІВ МЕЛАТОНІНУ
НА ЕКСПРЕСІЮ ЛЕКТИНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ
ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЕЗОФАГІТУ *in vivo*

Кафедра фізіології (зав. – проф. М.Р.Гжегоцький)¹, кафедра гістології, цитології та ембріології (зав. - проф. О.Д.Луцик)²
Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького

Резюме. Розглянуто цитопротекторний вплив мелатоніну на слизову оболонку стравоходу (СОС) за умов експериментального езофагіту, що виявлявся в активуванням NO системи. Визначено морфофункціональні зміни слизової оболонки стравоходу і модифіка-

цію рецепторів лектинів при дії кислотного ушкоджувального фактору та цитопротекторну дію мелатоніну при розвитку експериментального езофагіту.

Ключові слова: мелатонін, езофагоцитопротекція, NO, лектинові рецептори.

Вступ. В останні десятиріччя доведений вплив цитопротекторної дії на органи шлунково-кишкового тракту мелатоніну, синтез якого перевищує в 400 разів продукцію шишкоподібною залозою, та характеризується моделювальною дією на процеси міжклітинної сигнальної трансдукції, цитолізу і захисні реакції, помітним антиоксидантним та протипухлинним впливом тощо [5]. Водночас нещодавні епідеміологічні дослідження засвідчили глобальний характер поширення гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ), що сягає 10-20% серед населення європейських країн, і є передумовою формування стравоходу Баррета, який згідно сучасних даних трактують як ризик появи аденокарциноми стравоходу [3,7]. При цьому механізми цитопротекторної дії мелатоніну на слизову оболонку стравоходу (СОС) вивчені недостатньо, зокрема практично нічого невідомо про вплив на активність системи NOS/NO, як компонента локальної стрес-лімітувальної системи СОС.

Мета дослідження. Вивчити вплив мелатоніну при моделюванні езофагіту, як компонента ГЕРХ за умов кислотного типу пошкоджень СОС щурів.

Матеріал і методи. Для експериментів використовували самців білих щурів лінії Вістар масою 250-300 г, усі дослідження проводили згідно з міжнародними вимогами щодо гуманного відношення до тварин. Щурів розподілено на групи по 8-12 тварин у кожній, яким протягом 7 днів щодня, використовували знеболення кетаміном

гідрохлоридом у дозі 50 мг/кг, внутрішньоочеревинно (ВО) за допомогою перфузійної помпи (Infusion Pump-353, Medipan, Warsaw, Poland) через систему пластикових катетерів уведених per os на 3-4 см у стравохід перфузували різні розчини зі швидкістю 20 мм/год. Щури I групи склали контрольну групу і отримували плацебо (10 мл фізрозчину), решті тваринам моделювали кислотний тип пошкодження СОС, перфузуючи попередньо підігріту до 37°C суміш жовчі (завчасно зібрану від попередньо прооперованих тварин) з пепсином (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA), та розчином 0,5 N HCl об'ємом 10 мл (рН=0,64). Тваринам III групи за 1 годину до експерименту вводили мелатонін (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA) у дозі 20 мг/кг/день ВО. Через 1 годину після завершення перфузії усім тваринам під пентобарбіталовим наркозом (50 мг/кг, ВО) проводили лапаротомію та експонування стравоходу для дослідження стану кровопостачання стравоходу (КПС) за допомогою лазерного доплерівського флоуметра (Laserflo, BPM 403A, Blood perfusion Monitor Vasamedics, St. Paul, Minnesota, США). Вимірювання КПС проводили в трьох місцях, отримані значення вимірів обраховували і подавали у відсотках по відношенню до значень, отриманих у тварин контрольної (I) групи. Після вимірювання КПС стравохід видаляли, промивали водою і досліджували ураження на СОС макроскопічно. Для візуалізації мікроскопічних змін клітинних та тканинних компонентів СОС стравохід ділили

на три частини: верхню, середню і нижню. Гістологічний матеріал фіксували у 4% нейтральному формаліні, серійні гістологічні зрізи товщиною 5 мкм фарбували гематоксиліном і еозином (ГЕ). Цитопографію рецепторів лектинів вивчали методом лектин-пероксидазної техніки з наступною візуалізацією рецепторів у системі 3,3'-діамінобензидин тетрагідрохлорид – H_2O_2 . Використовували набір із 3 лектинів різної вуглеводної специфічності: лектин зародків пшениці, WGA (специфічний до $NAcDGlc \rightarrow NAc\ Neu$), лектин арахісу, PNA (специфічний до $\beta DGal-H \rightarrow 3DGalNAcDGal$), лектин бузини чорної, SNA (специфічний до $Neu5Ac/2 \rightarrow 6Gal$) [1]. Відеоаналіз здійснювали із застосуванням ліцензованої системи відеозапису зображення AVerMedia. Отримані дані обробляли з використанням статистичного стандарту програмного забезпечення STATISTICA for Windows 5.0, послуговуючись для порівняння груп - дисперсійним аналізом (ANOVA) з апостеріорним попарним порівнянням середніх значень (критерій Newman-Keuls). Результати вважали вірогідними при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення.

При оцінці результатів кровотоку в інтактній СОС (контроль, I група) будь-які макроскопічні зміни відсутні і КПС в середньому $67,44 \pm 1,5$ мл/хв/100г тканини, що прийнято як контрольна величина (100%). Одночасно у тварин II групи зареєстровано вірогідне зменшення кровотоку на 36% відносно контрольних значень і, відповідно, у III – лише на 21%. Чіткий вазодилататорний ефект мелатоніну свідчить, що він сприяє відновленню мікроциркуляції та обме-

женню процесів ушкодження за рахунок модифікації мультимодальної активності NOS/NO системи. Відомо, що даний компонент локальної стрес-лімітувальної системи обмежує деструктивний вплив пошкоджувальних чинників шляхом безпосереднього зменшення активації вільнорадикального окиснення за рахунок підвищення активності антиоксидантних ензимів [6]. Слід зазначити, що мелатонін володіє самостійними антиоксидантними властивостями. З джерел літератури відомо також про групу механізмів для NOS/NO моделювального впливу на активність цитокінів, локальних запальних та аутоімунних реакцій. Локальне покращання кровопостачання стравоходу, можливо, за рахунок збільшення експресії і активності NOS відіграє головну роль у мелатонініндукованій гастропротекції [4].

Під час мікроскопії виявили дистрофічні зміни епітеліоцитів, ознаки альтерації, десквамації епітелію СОС, ознаки локальних гемодинамічних розладів прилеглої стріми у тварин II групи, причому найбільш виразні прояви зареєстровано для середньої частини стравоходу (рис. 1e) у порівнянні до тварин, що отримували плацебо (рис. 1a). За умов корекції мелатоніном кислотного впливу перфузованих розчинів у тварин III групи пошкодження вистилки менш окреслені: ознаки паракератозу, локальне витонщення рогового шару, вакуолізація клітин епітелію, що можна пояснити антиоксидантною, антирадикальною та мембраностабілізуювальною дією мелатоніну (рис. 1i).

При зафарбуванні препаратів лектинами в нормі спостерігали експресію рецепторів $\beta DGal-$

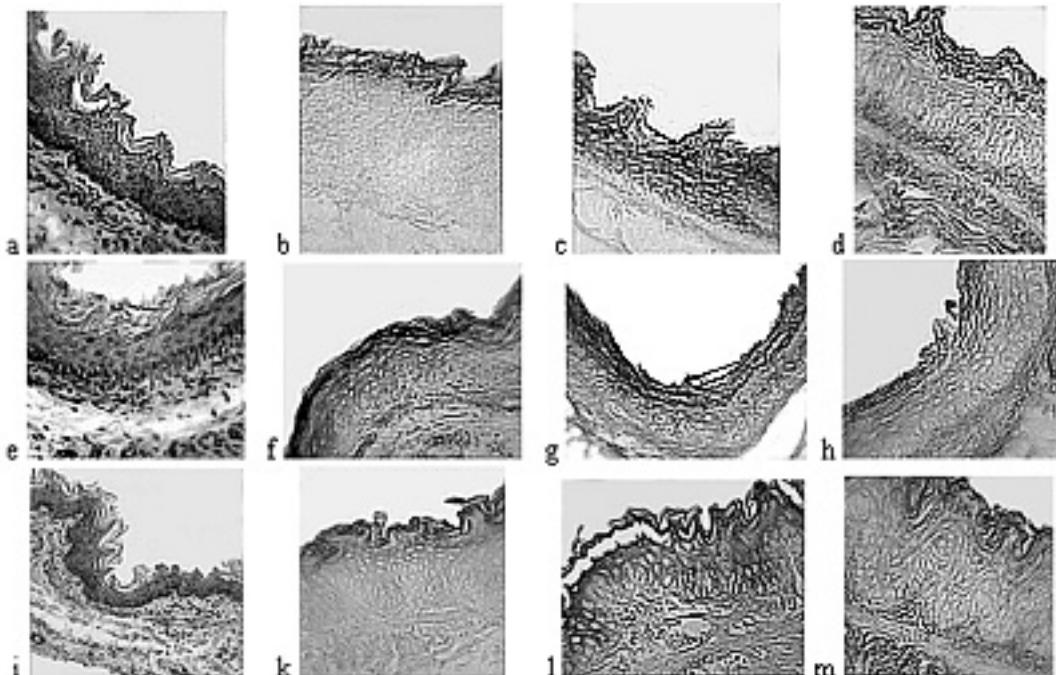


Рис. 1. а – стінка стравоходу щурів контрольної (I) групи, зафарбування ГЕ (зб.х600); б – лектин PNA (I група, зб.х600); в - лектин SNA (I група, зб.х600); г - лектин WGA (I група, зб.х600); е – стінка стравоходу щурів II групи із моделюванням ушкодження кислотного типу, зафарбування ГЕ (зб.х600); ф – лектин PNA (II група, зб.х600); г - лектин SNA (II група, зб.х600); h - лектин WGA (II група, зб.х300), і – стінка стравоходу щурів III групи із моделюванням кислотного типу ушкодження з попереднім введенням мелатоніну, зафарбування ГЕ (зб.х300); к – лектин PNA (III група, зб.х600); л - лектин SNA (III група, зб.х600); м - лектин WGA (III група, зб.х600).

специфічного лектину PNA у поверхневому кератинізованому шарі епітелію, експресія сіалогліканів розвивалася у напрямку від базального шару до поверхні СОС, а NAcDGlс→NAc Neu-специфічні рецептори лектину WGA виявлялися в поверхневому та базальному шарі епітелію і у власній пластинці та підслизовій основі СОС (рис. 1 b-d). При моделюванні ушкодження кислотного типу експресію рецепторів лектину PNA констатували в напрямку від поверхневого до базального шару епітелію, що може свідчити про посилення процесів кератинізації клітин у СОС, попередня дія мелатоніну, навпаки, послаблювала дію ушкоджувальних факторів, відновлюючи проліферативні процеси, характерні для норми (рис. 1 f, k). Поряд з тим, якщо при модельованому кислотному ушкодженні спостерігалася редукція сіалоспецифічних рецепторів у середньому шарі епітелію, дія мелатоніну в III групі відновлювала експресію рецепторів лектину SNA, що може свідчити про посилення продукції муцинів і, відповідно, захисної функції СОС (рис. 1 g, l). Виразних змін експресії рецепторів лектину WGA у СОС при дії ушкоджувальних чинників та попередньому впливі мелатоніну не виявлено (рис. 1 h, m). Слід відмітити, що посилення проліферативних процесів у СОС II групи зумовлювало потовщення епітеліального шару і зменшення або відсутність папілярних виростів (рис. 1 e-h).

Модифікація рецепторів лектинів за умов ушкоджувальної дії кислотного фактору підтверджує ураження слизового бар'єра внаслідок порушення кровопостачання СОС. Експресія рецепторів βDGal-специфічного лектину PNA вказує на інтенсифікацію апоптичних процесів у більш глибоких шарах епідермісу. За попереднього введення мелатоніну спостерігали стоншення рогового шару із наступним зменшенням локалізації рецепторів PNA.

Отримані дані пояснюються чіткою вазодилаторною дією мелатоніну, завдяки чому відбувається підтримка гомеостазу мікросередовища клітин та локального кровопостачання СОС [5,6].

Висновки

1. Мелатонін володіє езофагоцитопротекторним впливом, зумовлює локальну вазодилатацію.
2. Водночас він призводить до зміни мозаїки експресії лектинових рецепторів, імовірно через

які реалізуються цитолітичні та цитопротекторні процеси, і які можуть бути використані як критерії стійкості СОС.

Перспективи подальших досліджень. Отримані результати спонукають до дослідження потенційного використання мелатоніну в клінічній гастроентерології як превентивного та альтернативного засобу ГЕРХ, а також для встановлення його антипухлинних властивостей у разі аденокарциноми стравоходу.

Дослідження виконано завдяки підтримці Інституту фізіології Ягеллонського університету, м. Краків, Польща. Висловлюємо щирі подяку проф. Контуреку С.І., проф. Павліку В.В., проф. Бжозовському Т. та д-ру Слівовському З., а також завідувачу кафедри гістології, цитології та ембріології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького проф. Луцику О.Д.

Література

1. Луцик А.Д., Детюк Е.С., Луцик М.Д. Лектины в гистохимии. – Львов: Выща школа, 1989. – 144с.
2. Maruyama, M, Onodera, K & Ooya, K. A histopathological and lectin-histochemical study of the lining epithelium in postoperative maxillary cysts // Oral Diseases.–2002. – №8 (5).– P. 241-248.
3. Dent J., et al. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease: a systemic review // Gut.–2005. – №54 (7). – P. 710-717.
4. Erbil Y, et al. Oxidative damage in an experimentally induced gastric and gastroduodenal reflux model // Surg Innov.– 2005.– №12 (3).– P.219-225.
5. Ercan F., et al. Role of melatonin in reducing water avoidance stress induced degeneration of the gastrointestinal mucosa // J. Pineal. Res.– 2004.– №36.–P. 195-203.
6. Konturek P.C., Konturek S.J., Majka J. Melatonin afford protection against gastric lesions induced by ischemia-reperfusion due to its antioxidant and mucosal microcirculatory effect // Eur. J. Pharmacol. –1997.– 122.– P. 73-77.
7. Farnadi A., et al. Reactive oxygen species: are the involved in the pathogenesis of GERD, Barrett's Esophagus, and latter's progression toward esophageal cancer // Am. J. Gastroenterol.– 2002.– Vol. 97, №1.–P.22-26.

EVALUATION OF MELATONIN VASODILATORY EFFECTS ON THE EXPRESSION OF LECTIN RECEPTORS IN EXPERIMENTAL ESOPHAGITIS

O.S.Zaiachkivs'ka¹, O.R.Dzhura², A.M.Yashchenko²

Abstract. The melatonin cytoprotective influence on the esophageal mucous membrane (EMM) under conditions of experimental esophagitis revealed via an activation of the nitric oxide (NO) system has been investigated. Morphofunctional changes of EMM and modification of the lectin receptors under the action of the acid damaging factor and the cytoprotective action of melatonin have been revealed in case of the development of experimental esophagitis.

Key word: melatonin, esophagocytprotection, lectin receptors.

Danylo Halyts'kyi National Medical University (L'viv)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №4.- P.46-48

Надійшла до редакції 9.06.2006 року

УДК 616.3:616.8-009.86:612.5

Э.В.Зыгало, Т.В.Майкова, З.И.Шевцова

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ НАРУШЕНИЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗА НА ОСНОВЕ АНАЛИЗА ЕГО БИОРИТМОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ У БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Диагностическое отделение Института гастроэнтерологии АМН Украины, г. Днепропетровск

Резюме. На основе анализа суточных колебаний параметров церебрального гомеостаза установлены диагностические критерии его нарушений у больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБ ДПК) и хроническим гастродуоденитом (ХГД) в сочетании с хроническим холециститом (ХХ) и хроническим панкреатитом (ХП): изменения среднесуточного

уровня функционирования, амплитудные нарушения, деформации кривой, инверсии положения акрофаз и батифаз, изменение функционального резерва.

Ключевые слова: циркадианные ритмы, церебральный гомеостаз, функциональный резерв, адаптационные процессы.

Вступление. Состояние циркадианной системы человека служит своеобразным индикатором общего состояния здоровья, а ее нарушения могут явиться как первым, так и последним признаком болезни, что чрезвычайно важно для оценки состояния здоровья и эффективности проведенного лечения [1,2,6]. Наиболее четко явления десинхроноза проявляются при заболеваниях пищеварительной системы, изменения ритмической деятельности которой, как правило, лежат в основе ее функциональных и структурных нарушений [4,5,7]. С другой стороны, общепризнанным является факт о развитии ЯБ ДПК и ХГД, как дизрегуляторной патологии, в основе которой лежат различные нарушения со стороны интегративных систем регуляции: вегетативной, нейрогуморальной, иммунной, характер которых изучен более полно [8,9,10]. В то же время состояние церебрального гомеостаза, особенно у пациентов с сочетанным поражением органов пищеварения, изучается неоправданно мало. Единичные исследования психофизиологических функций у больных ЯБ ДПК позволили выявить определенные закономерности развития патологических изменений в виде десинхроноза общих и местных гемодинамических параметров разной степени выраженности, что с одной стороны, определяло выраженность клинических проявлений, а с другой, – способствовало резистентности к проводимой терапии [3]. Это и определило необходимость изучения циркадианных ритмов гемодинамических параметров церебрального гомеостаза у больных с наиболее распространенными заболеваниями органов пищеварения.

Цель исследования. Изучить биоритмологическую структуру показателей гемодинамических параметров церебрального гомеостаза у больных с сочетанной патологией пищеварительной системы для оптимизации диагностики.

Материал и методы. Обследовано 47 больных ЯБ ДПК, сочетанной с ХХ и ХП (I группа) и 54 больных ХГД, в сочетании с этими же заболеваниями (II группа). Церебральную гемодинамику изучали с помощью реоэнцефалографии на реоэнцефалографе “РЭГ-03Т”. Анализировали

реографический индекс (РИ), который характеризовал интенсивность кровенаполнения сосудов головного мозга и коэффициента тонического напряжения (КТН), характеризующего тонус сосудов. Адаптационные возможности сосудов головного мозга изучали, используя ортостатическую пробу. Для изучения циркадианной структуры исследуемых параметров проведенные исследования организованы по варианту продольных, проспективных, с ретроспективным сбором данных и измерением показателей, отображающих состояние каждые 2–4 часа [4]. Анализу подвергнуты среднечастотные биологические ритмы – циркадианные. Параметры ритма оценивались методом косинор-анализа. При этом учитывались мезор, амплитуда, акрофаза и батифаза. Оценивая тип кривых, использовали классификацию Виноградовой Л.И.: нормальный, колебательный, инверсионный, смешанный, монотонный, двугорбый. Оценку функционального резерва (ФР) проводили с привлечением ортостатической пробы, с учетом суточных вариаций изучаемых параметров и последующим вычислением показателя суточной адаптивности (ПСАд).

Результаты исследований и их обсуждение. Отличительной особенностью колебательных процессов интенсивности кровенаполнения сосудов было снижение амплитуды циркадианного ритма, что свидетельствовало о нарушении адаптивности церебрального гомеостаза у больных с сочетанной патологией органов пищеварения (табл. 1).

Динамическое наблюдение за интенсивностью кровенаполнения сосудов левого полушария головного мозга в разное время суток у больных ЯБ ДПК в сочетании с ХХ и ХП позволило определить нормальный тип кривой при акрофазе в 14 ч, батифазе в 8 ч ($p < 0,05$). В правом полушарии кривая РИ была двугорбого типа с дополнительной акрофазой в 10 ч. После нагрузки конфигурация кривой РИ не менялась, амплитуда ее увеличивалась, особенно в правом полушарии в 1,7 раза ($p < 0,05$), а ПСАд возрастал, характеризуя удовлетворительный функциональный резерв.

Таблица 1

**Особенности суточной характеристики реакции гемодинамических показателей
церебрального гомеостаза на нагрузку у обследованных больных**

Показатели	Суточные показатели				
	Мезор (M±m)	Ампли-туда	Акрофаза (ч)	Батифаза (ч)	ПСАД (%)
	до пробы после пробы	до пробы после пробы	до пробы после пробы	до пробы после пробы	до пробы после пробы
I группа					
РИ слева	<u>1,29±0,09</u> 1,52±0,12*	0,30 0,39	<u>14</u> 16	<u>8</u> 8	<u>59,0</u> 69,0
РИ справа	<u>1,19±0,10</u> 1,51±0,11*	0,23 0,40*	<u>10, 16</u> 16	<u>8</u> 8	<u>52,3</u> 69,3
КТН слева	<u>3,25±0,31</u> 1,52±0,11*	<u>1,5</u> 0,18	<u>14</u> 12	<u>10</u> 8	<u>155,4</u> 24,8
КТН справа	<u>2,02±0,17</u> 1,52±0,11*	0,68 0,39	<u>12</u> 18	<u>16</u> 12	<u>79,4</u> 12,5
II группа					
РИ слева	<u>1,33±0,10</u> 1,19±0,08*	0,26 0,13	<u>12</u> 12	<u>16</u> 8	<u>48,2</u> 24,8
РИ справа	<u>1,22±0,08</u> 1,12±0,11*	0,34 0,26	<u>16</u> 12	<u>18</u> 8	<u>86,1</u> 51,0
КТН слева	<u>4,28±0,25</u> 1,25±0,07*	<u>3,7</u> 0,15	<u>12</u> 8	<u>16</u> 16	<u>353,1</u> 27,3
КТН справа	<u>4,66±0,16</u> 1,17±0,08*	1,90 0,16	<u>12, 16</u> 12	<u>18</u> 16	<u>920,2</u> 31,0

Примечание. * - $p < 0,05$ - достоверность различий показателей до и после нагрузки

Суточная кривая РИ слева и, особенно, справа у больных II группы до нагрузки была инверсионного типа со смещением акрофазы ко второй половине дня. После нагрузки на фоне уменьшения амплитуды отмечалось смещение батифазы к 8 ч, что определило нормальный тип кривой. Однако уменьшение в 2 раза ПСАД свидетельствовало о недостаточной пластичности адаптивных механизмов.

В покое амплитуда колебаний КТН у больных I группы слева и справа была достаточной, кривая нормального типа при высоком показателе ПСАД.

Во II группе циркадианная характеристика тонуса сосудов левого полушария определялась высокой амплитудой, нормальным положением акрофаз и высоким уровнем адаптивности. В правом полушарии наряду с аналогичными высокими показателями амплитуды и ПСАД, тип кривой был двугорбым за счет выраженной акрофазы в 12 ч и 16 ч.

В ортопробе амплитуда колебаний КТН у больных обеих групп слева и справа снижалась, что определило монотонность и ригидность кривой. Существенное уменьшение показателя ПСАД после нагрузки указывал на снижение функционального резерва церебральных сосудов.

Следует отметить, что у больных II группы ПСАД уменьшался на 30% больше, чем в I группе.

Выводы

1. Для больных с сочетанной патологией органов пищеварения особенностями суточных колебаний церебрального гомеостаза явились: изменения среднесуточного уровня функционирования, амплитудные нарушения, деформация

кривой, инверсия положения акрофаз и батифаз, изменение функционального резерва.

2. Особенностью церебральной гемодинамики больных с ЯБ ДПК в сочетании с ХХ и ХП являются: нормальный суточный ритм и повышенный функциональный резерв

3. Особенностью церебральной гемодинамики больных с ХГД в сочетании с ХХ и ХП являются: инверсия суточного ритма и сниженный функциональный резерв

Перспектива дальнейших исследований.

Выявленные особенности могут стать основой дифференциальной диагностики изучаемых вариантов патологии и могут служить одним из прогностических критериев развития заболеваний.

Литература

1. Василевский Н.Н., Сидоров Ю.А., Суворов Н.Б. О роли биоритмологических процессов в механизмах адаптации и коррекции регуляторных дисфункций // Физиология человека. - 1993. - Т.19, № 1. - С.91-98.
2. Зидермане А.А. Некоторые вопросы хронобиологии и хрономедицины. Рига, "Зинатне", 1988. - 213 с.
3. Литовский И.А. Значение общих и местных гемодинамических расстройств в патогенезе язвообразования. - Материалы 1-й Российской гастроэнтерологической недели. 27 ноября – 2 декабря 1995., Санкт-Петербург В: Рос. ж. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 1995. - Т. 5, №3.- С.139.
4. Хронобиология и хрономедицина: Руководство / Под ред. Ф.И. Комарова. – М.: Медицина, 1989. – 399 с.

5. Федосов А.А., Гуляев В.Ю. Хронобиологические аспекты вторичной профилактики хронического панкреатита // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. – 2004. – № 1. – С. 114.
6. Хронобиология и хрономедицина / Агаджанян Н.А. – М.: Медицина, 2000. – С. 240-265.
7. Щербинина М.Б. Кушніренко І.В. Зміни природного ритму шлункової секреції при пептичних виразках під впливом антисекреторних препаратів // Бук. мед. вісник. – 2002. – Т. 6, № 3-4. – С. 111-113.
8. Майкова Т.В. Стан адаптаційних реакцій організму та їх роль в патогенезі поєднаної патології органів гастродуоденальної і панкреатобіліарної ланки травної системи: Автореф. дис.... докт. мед. наук. – Харків, 2005. – 44 с.
9. Кравцова Т.Ю. Механізми дизрегуляції при обостренні язвенної болізни двенадцятипечної кишки // Рос. гастроентерол. ж. – 2000. – № 1. – <http://www.medi.ru/doc/67.htm>.
10. Крыжановский Г.Н. Дизрегуляционная патология // Патол. физиол. и эксперим. терапия. – 2002. – № 3. – С. 2–19.

DIAGNOSTIC CRITERIA OF CEREBRAL HOMEOSTASIS DISTURBANCES BASED ON ANALYSIS OF BIORHYTHMOLOGIC PARAMETERS IN PATIENTS WITH COMBINED PATHOLOGY OF THE DIGESTIVE SYSTEM

E.V.Zygalo, T.V.Maikova, Z.I.Shevtsova

Abstract. On the basis of an analysis of the diurnal variations of cerebral homeostatic parameters the diagnostic criteria of its disturbances in patients with duodenal peptic ulcer (DPU) and chronic cholecystitis (CC) and chronic pancreatitis (CP) have been established: changes of the overage daily level of functioning, amplitude disturbances, curve deformities, inversions of acrophases and bathyphases, changes of the functional reserve.

Key words: circadian rhythms, cerebral homeostasis, functional reserve, adaptation process.

Institute of Gastroenterology of Ukraine's AMS (Dnipropetrovsk)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №4. - P.49-51

Надійшла до редакції 6.06.2006 року

УДК 616.5-001-08.5.-322:577.31

С.В.Зяблицев, О.А.Бочарова, К.В.Єльський

ХРОНОБИОРИТМОТЕРАПІЯ ЯК СКЛАДОВА МЕТОДІВ КОРЕКЦІЇ ПОРУШЕНЬ НЕЙРО-ЕНДОКРИННО-ІМУННОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА АТОПІЧНУ ХВОРОБУ

Центр лабораторної діагностики (керівник – д.мед.н. С.В.Зяблицев)
Донецького державного медичного університету ім. М.Горького

Резюме. З урахуванням того, що існують біоритми вивільнення гормонів, медіаторів (у тому числі запалення), інших біологічно активних речовин, які істотно впливають на патогенез atopічної хвороби, методи хронобіоритмотерапії мають бути невід'ємною частиною при лікуванні цих хворих. Клінічні та лабораторні

дослідження підтверджують більшу ефективність дії медикаментозних та нетрадиційних методів лікування хворих на atopічну хворобу з урахуванням біоритмів людини.

Ключові слова: atopічна хвороба, біоритми, біоритмотерапія.

Вступ. Захворюваність на atopічну хворобу зростає доволі швидкими темпами в усьому світі. Атопія – це захворювання організму, яке є генетично детермінованим, характеризується хронічним перебігом і супроводжується низкою порушень у нервовій, ендокринній та імунній системах. Такі прояви atopії, як atopічний дерматит, atopічна бронхіальна астма, atopічний риніт не завжди своєчасно підлягають діагностуванню, і як наслідок – неефективність терапії. У випадках, коли діагноз все ж вдається встановити у ранньому дитячому віці (перші прояви atopії), традиційні схеми лікування не завжди дають очікуваного результату. Можливо однією з причин недостатньої ефективності або резистентності до лікування у хворих на atopію є відсутність врахування сезон-

них та добових біоритмів людини – сезонних загострень (рецидивів), циклу сон-неспанья, циклічного вивільнення деяких гормонів (кори надниркових залоз, статевих та ін.), функціонування вищих регуляторних відділів ЦНС, інших систем організму, пікові добові значення медіаторів запальної, у тому числі алергічної реакції. Все це диктує необхідність впровадження в систему лікувально-профілактичних заходів принципу призначення препаратів (або методів) з урахуванням їх хронобіоритмологічної доцільності та ефективності.

Мета дослідження. Дослідити ефективність лікування та профілактики atopічного дерматиту з урахуванням фізіологічних біоритмів людини.

Матеріал і методи. Клінічні дослідження (власні та з джерел літератури) хворих на atopіч-

ний дерматит; узагальнення отриманих результатів з метою удосконалення методів лікування та профілактики atopічної хвороби.

Результати дослідження та їх обговорення.

Від ефективності функціонування ритмічної організації фізіологічних систем організму залежить резистентність організму до несприятливих факторів, працездатність і стан здоров'я людини загалом [6]. Така актуальність стала поштовхом для розвитку цілого напрямку медико-біологічних досліджень – “біоритмомедицини”, який об'єднує такі розділи, як біоритмофізіологія, біоритмопатологія, біоритмотерапія, біоритмофармакологія, біоритмопрофілактика [1]. У той час, коли дані аналізу робочих (фізіологічних) ритмів, які є прямим наслідком функціонування відповідних систем організму (серцевий, дихальний ритм, ССГ та ін.) вже впроваджені в медичну практику, то біологічні (адаптаційні ритми, тобто ті, що мають періоди коливання, близькі або рівні геофізіологічним циклам) лікарями на практиці майже не враховуються. Недостатня увага приділяється можливості використання біоритмів для з'ясування патогенезу та розробки методів терапії і профілактики захворювань, у тому числі atopічної хвороби. Часова узгодженість фізіологічних процесів (синхронізація) є обов'язковою та невід'ємною складовою нормальної життєдіяльності організму людини [1,2], а прояви десинхронозу виникають як наслідок (або першопричина) патологічного процесу.

Нейрогуморальна регуляція добових (циркадіанних) ритмів регулюється ЦНС, при цьому мають велике значення не тільки порушення в роботі епіфіза та вегетативної нервової системи, а й соціальні тригерні чинники, які істотно впливають на фізичний та емоційний стан людини і порушують процеси синхронізації біоритмів [7]. Існує також генетичний контроль за функціонуванням біологічних ритмів: при аналізі близнюкових досліджень встановлено, що співвідношення ролі генотипу та середовища у формуванні параметрів гемодинаміки різне протягом доби. Цей факт має велике значення, якщо враховувати, що при atopічному дерматиті часто спостерігаються симптоми вегетосудинної дистонії. Є дані про те, що схема лікування нейроциркуляторної дистонії гіпотензивного типу, при якій в першій половині доби застосовуються вегетотропні препарати у поєднанні з індивідуальними дозами ефедрину, а в другій – седативних засобів, забезпечує більшу ефективність, ніж традиційні методики [7].

Механізми нейроендокриноімунної регуляції функціонування організму мають не тільки циркадіанні, але й циркануальні (сезонні) закономірності. Сезонні ритми характеризуються високою сталістю і часто зберігаються при патологічних станах, стимулюючи або пригнічуючи їх розвиток [5]. Сезонний ритм фізіологічних функцій при патології залежить не тільки від зміни зовнішніх факторів, але й від стану ендогенних чинни-

ків. Хоча питання наявності ендогенних механізмів регуляції сезонних біоритмів дискутується, експериментальні дослідження довели їх існування [5,13]. Відмічено сезонність загострень atopічного дерматиту – в осінньо-зимовий період (неатопічна форма нейродерміту при цьому не має чіткої сезонності). Захворювання системи травлення, які практично завжди є супутніми при atopічному дерматиті – гастрити, виразки шлунка, патологія кишечника, теж мають сезонний біоритм загострень – весною та восени.

Важливе значення в хронобіоритмології надається хронофармакології та біоритмотерапії. Відомо, що на процеси метаболізму та елімінації лікарських засобів впливає функціональний стан гепатобіліарної системи. Є дані про те, що в денні години функціональна активність ферментативних систем печінки найбільш висока, і це має бути враховано при застосуванні медикаментозної хронотерапії. Адекватне визначення часу прийому того чи іншого препарату дозволяє запобігти порушенням власної ритміки організму, при цьому досягнувши максимальної активності цього препарату при використанні мінімальних його доз [7].

При atopічному дерматиті дослідженнями встановлено розлади в багатьох системах організму: цитокіновій, ейкозаноїдній, вторинних посередників, гіпоталамо-гіпофізарно-кортикоадреналовій, гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдній, ендогенних опіоїдів, перекисного окиснення ліпідів, імунній та ін. [4,9]. Автори довели, що застосування препаратів (як загальної дії, так і місцевої) для лікування хворих на atopічний дерматит з урахуванням принципів хронобіоритмології в більшій мірі нормалізували стан цих систем. Наприклад, проведення комплексної хронотерапії при лікуванні хворих: місцевої – з урахуванням фізіологічного біоритму “секреції гормонів кори надниркових залоз” (шляхом використання глюкокортикоїдної мазі вранці, нестероїдної протизапальної – вдень та ввечері); загальної – з урахуванням фізіологічного біоритму “сон-неспанья” (шляхом призначення антигістамінного препарату зі слабкою седативною дією вранці та мембраностабілізатора зі снодійним ефектом – ввечері) дозволило отримати кращі клінічні та лабораторні результати, ніж при проведенні терапії за традиційною методикою [9].

Хронобіологічні принципи треба використовувати не тільки при призначенні медикаментозної терапії [10,11]. Ефективність лікування з урахуванням хронобіологічних принципів підтверджена також при запровадженні нетрадиційних методів терапії. При цьому застосовувалися методи біоритмореконструкції, які (у порівнянні зі загальноприйнятими методами) у комплексному лікуванні хворих на atopічний дерматит сприяли більш швидкому регресу клінічних проявів захворювання, а при використанні біоритмореконструкції забезпечували стійку тривалу ремісію або зменшення ступеня тяжкості

захворювання [4]. Перевагою немедикаментозної хронотерапії є відсутність так званої “хронотоксичності”, що може розвиватися при застосуванні лікарських препаратів [3]. Крім того, така терапія комплексно впливає на прояви супутньої патології, якою часто супроводжується atopічний дерматит (невротичні реакції, порушення процесів травлення, дихання та ін.). Це тим більш важливо тому, що з точки зору хроноритмології такі симптоми можуть бути тісно зв'язаними.

Вивчення біоритмів проводять також з метою прогнозування перебігу різних захворювань [12]. Дослідження свідчать також про переваги застосування методів хронофізіотерапії. Існує думка про те, що погіршення стану окремих пацієнтів під час лікування нерідко залежить від недостатнього урахування індивідуальних біоритмів, причому не тільки відносно повільних (наприклад, біоритми секреції гормонів), але й швидких, з періодами від 20 хвилин до 2 годин (біоритми проникливості мембран, синтезу білків у клітині та ін.) [8]. Якщо йдеться про фізіотерапію порушень кровотоку, то слід враховувати, що біоритмічне узгодження функцій будь-яких клітинних елементів та їх трофічного забезпечення здійснюється складною регуляцією мікроциркуляції. Якісна регенерація (без дискримінації різних клітинних елементів) можлива в разі нормалізації всіх ритмів кровотоку в місці патологічного процесу та оптимального співвідношення коливальних періодів цих біоритмів.

Таким чином, біоритми циркадіанні (сон-неспанья, секреції гормонів кори надниркових залоз та ін.) і сезонні (виникнення, загострення або рецидиви захворювання) мають певне значення для розуміння патогенетичних особливостей розвитку не тільки atopічного дерматиту, але й інших захворювань. При призначенні лікарських методик ці факти повинні бути враховані в системі комплексного лікування та профілактики.

Висновки

1. При визначенні етіопатогенетичного лікування хворих на atopію слід враховувати циркадіанні та сезонні біоритми життєдіяльності організму та розвитку патологічного процесу.

2. На відміну від традиційного застосування лікарських засобів (або методів) використання медикаментозної хронотерапії (як загальної, так і місцевої) забезпечує значно кращі клінічні та імунобіологічні результати у хворих на atopічну хворобу.

3. Методи нетрадиційної терапії (голковолання, інші види акупунктурного впливу) також мають призначатися не тільки з урахуванням їх впливу на активні зони, але й за умов найбільшої ефективності хронобіологічного впливу.

Перспективи подальших досліджень. Перспективним і актуальним є подальше дослідження біоритмів людини, їх вплив на патогенез, виникнення загострень, рецидивів atopії та інших

хвороб; розробка методів лікування та профілактики цієї чи іншої патології з урахуванням біоритмологічних принципів життєдіяльності організму та хроноритмологічної доцільності призначення лікарських засобів (як традиційних, так і нетрадиційних).

Література

1. Агаджанян Н.А., Шабатура Н.Н. Биоритмы, спорт, здоровье. – Москва: Физкультура и спорт, 1989. – 209 с.
2. Антоньев А.А., Белова-Рахимова Л.В. Некоторые вопросы биоритмологии в дерматологической практике // Вестник дерматол. и венерол. – 1987. - №12. – С. 12-16.
3. Арушанян Э.Б. Ритмоорганизующие структуры мозга и фармакологический эффект // Вестн. Рос. акад. мед. наук. – 2000. – №8. – С. 17-21.
4. Бочаров В.А. Порушення нейро-гуморальної регуляції у хворих на atopічний дерматит, комплексне їх лікування та профілактика рецидивів із використанням біоритморексотерапії: Автореф. дис. .. докт.мед.наук: 14.01.20 / Харків, НДДіВ. – Харків, 1994. – 39 с.
5. Голиков А.П., Голиков П.П. Сезонные биоритмы в физиологии и патологии. – Москва: Медицина, 1983. – 168 с.
6. Деряпа Н.Р., Мошкин И.П., Посный В.С. Проблемы медицинской биоритмологии. – Москва: Медицина, 1985. – 208 с.
7. Заславская Р.М. Хрономедицина: проблемы оптимизации диагностики и лечения // Врач. – 1993. - №3. – С. 16-20.
8. Комаров Ф.И., Загускин С.Л., Рапопорт С.И. Хронобиологическое направление в медицине: биоуправляемая хронофизиотерапия // Терапевт. арх. – 1994. – Т. 66, №8. – С. 3-6.
9. Куц Л.В. Функціональний стан цитокінової системи у хворих на atopічний дерматит, комплексне їх лікування з використанням цитокіномодулюючої хронотерапії: Автореф. дис. .. канд. мед. наук: 14.01.20 / Харків, НДДіВ. – Харків, 2005. – 20 с.
10. Методика хронотерапії та хронопрофілактики хронічних дерматозів / Бочаров В.А., Куц Л.В., Тарнопольська С.М. та ін. // Реєстр галузевих нововведень. – Київ, 2003. - №18-19. – С. 21.
11. Мошквалов А.В., Имянитов Е.Н. Генетика псориаза // Ж. дерматовенерол. и косметол. – 1995. - №1. – С. 18-20.
12. Яцик Г.В., Сюткина Е.В. Изучение биоритмов у новорожденных детей с целью прогнозирования ближайшего исхода их заболеваний в ближайшей жизни // Рос. педиатр. ж. – 1998. - №1. – С. 37-40.
13. Meyer D., Qhay W. Seasonal changes in the uptake capacity of the suprachiasmatic nucleus for H-serotonin // Experientia. – 1977. – Vol. 15, №4. – P. 472.

CHRONORHYTMOTHERAPY AS A COMPONENT OF METHODS OF CORRECTING ABNORMALITIES OF THE NEURO-ENDOCRINE-IMMUNE SYSTEM IN PATIENTS WITH ATOPIC DISEASE

S.V.Ziablitsev, E.A.Bocharova, K.V.Yel's'kyi

Abstract. Taking into account that there exist biorhythms of releasing hormones, transmitters (including inflammation), other biologically active substances, influencing essentially on the pathogenesis of atopic disease, the methods of chronorhythmotherapy are to be an inalienable part, when treating these patients. Clinical and laboratory trials confirm a greater efficacy of the action of medicamentous and nontraditional modes of patients with atopic disease with due regard for human biorhythms.

Key words: atopic disease, chronotherapy, biorhythmochronotherapy.

Gorky State Medical University (Donetsk)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №4. - P.51-54

Надійшла до редакції 12.06.2006 року

УДК 612.73/74:612.017.2

О.А.Ириков, С.С.Филиппович, Ю.А.Романов

СУТОЧНЫЙ РИТМ МИТОТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ И ЦИТОКИНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ЕГО ФОРМИРОВАНИЯ

Кафедра биологии (зав. – проф. А.И.Антохин) медико-биологического факультета
Российского государственного медицинского университета, Москва, Россия

Резюме. В работе с позиций цитокинетики изучались механизмы формирования суточного ритма митотических делений клеток в эпителии пищевода мышей. Используя колхициновый метод, получены суточные ритмы блокированных к-митозов и продолжительности митоза, которые сопоставлены с суточным ритмом мито-

тического индекса. Обнаружено, что суточный ритм размножения клеток обусловлен изменением в течение суток количества, вступающих в митоз, а не колебаниями продолжительности митоза.

Ключевые слова: суточный ритм, митоз, кинетика клеток.

Введение. Пролиферация клеток базального слоя эпителия пищевода имеет хорошо выраженный монофазный суточный ритм митотических делений [1,3,4]. Их интенсивность характеризуется митотическим индексом (МИ), вычисляемым как доля клеток, претерпевающих митоз в данный момент, среди всех клеток базального слоя эпителия. Однако возникает вопрос о цитокинетических механизмах формирования суточного ритма МИ. Здесь возможны два объяснения. Суточный ритм МИ может быть обусловлен колебаниями на протяжении суток продолжительности митоза [4]. Таким образом, в часы увеличения продолжительности митоза можно зарегистрировать увеличение фигур митозов в ткани, что выражается пиком на кривой суточного ритма МИ. Другим объяснением могут быть колебания на протяжении суток количества клеток, вступающих в митоз [2,5]. В этом случае суточный ритм МИ отражает истинные суточные изменения пролиферативной активности.

Цель исследования. Выяснить цитокинетические механизмы формирования суточного ритма МИ эпителиальных клеток пищевода. Стратегия решения этого вопроса заключалась в синхронном измерении на протяжении суток наряду с ритмом МИ ритма продолжительности митоза (Тм) и ритма числа клеток, вступающих в митоз, который можно оценить путем применения алка-

лоида колхицина, блокирующего клетку в митозе, что позволяет измерить количество клеток, вступивших в митоз за время действия колхицина.

Материал и методы. Материалом для исследования послужил пищевод белых беспородных мышей-самцов массой 18-19 г. Животные содержались в течение 7 дней при режиме освещения С:Т=12:12, свет с 06 до 18 ч, пища и вода ad libitum. Животные были разделены на 2 экспериментальные серии. Животных 1-ой серии на протяжении суток через каждые 2 часа забивали группами по 3-5 мышей путем разрыва спинного мозга и забивали у них пищевод. Забор материала сделан в 18, 20, 22, 24, 02, 04, 06, 08, 10, 12, 14 и 16 ч. Животные 2-ой серии разбиты на 6 групп по 5-6 мышей в каждой. Отдельным группам этой серии вводили колхицин внутривентриально в дозе 2 мг/кг массы на протяжении суток в 16, 20, 24, 04, 08 и 12 ч. Через 4 часа действия колхицина группу мышей забивали и забивали у них пищевод.

Ткань пищевода фиксировали в жидкости Карнуа. После стандартной гистологической обработки изготовлены парафиновые срезы, которые окрашивали гематоксилином Майера. Срезы изучали под микроскопом с иммерсионной системой при увеличении 10 x 90. В базальном слое эпителия пищевода просматривали не менее 1000 клеток на животное, среди которых считали

количество митотически делящихся клеток. Митотический индекс (МИ) вычисляли как отношение числа митозов к общему количеству клеток и выражали в промиллях (‰).

На материале животных 1-ой серии получена кривая суточного ритма МИ, а животные 2-ой серии послужили для получения кривой суточного ритма колхициновых митозов (К-митозов) (МИкх). Продолжительность митоза (Тм) в 16, 20, 24, 04, 08 и 12 ч суток вычислена колхициновым методом на основе значений МИ и МИкх по формуле: $T_m = MI_{\text{ср}} \times t / MI_{\text{кх}}$, где t – время действия колхицина; $MI_{\text{ср}}$ – средний МИ за время действия колхицина, в ‰; $MI_{\text{кх}}$ – индекс К-митозов после введения колхицина, в ‰.

Для количественного описания биологических ритмов применялся графически-параметрический метод.

Цифровой материал был статистически обработан, достоверность различий оценивали по методу Фишера-Стьюдента, различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение.

Полученные нами данные представлены на рисунке. Показатели, вычисленные графически-параметрическим методом, приведены в таблице.

Видно, что изменения МИ в эпителии пищевода мышей на протяжении суток имеют характер четкого монофазного ритма с расположением акрофазы в 08 ч суток. Значение МИ в 08 ч достоверно отличалось от минимального значения в 22 ч ($p < 0,001$). Активная фаза (АФ) ритма МИ, то есть период суток, когда величины параметра превышают среднесуточное значение (мезор), имела длительность 8 часов и продолжалась от 05 до 13 ч суток.

Изменения количества К-митозов на протяжении суток также выглядят как монофазный ритм МИкх с акрофазой в 08 ч суток, причем значение в этой точке достоверно отличается от минимального значения в 24 ч ($p < 0,01$). Таким обра-

зом, акрофазы ритмов МИ и МИкх совпадают. Примерно на одинаковый период суток приходятся и АФ этих ритмов (соответственно от 05 до 13 ч и от 04 до 16 ч). То есть можно говорить о сходстве фазовой структуры суточных ритмов МИ и МИкх.

Расчет Тм колхициновым методом показал, что длительность митоза колеблется на протяжении суток от 0,39 до 1,86 часа, в среднем составляя 1,08 часа. При сопоставлении ритма МИ с суточной динамикой Тм видно, что от 8 до 12 ч суток продолжительность митоза нарастает, достигая максимума, а количество митотических фигур среди клеток, отражаемое МИ, в этот период, наоборот, резко падает.

Таким образом, суточный ритм митотических делений в эпителии пищевода нельзя объяснить колебаниями на протяжении суток продолжительности митоза, иначе увеличение Тм вызвало бы и нарастание МИ в ритме. Но сходство фазовой структуры ритмов МИ и МИкх, отражающего динамику накопления клеток в митозе за период действия колхицина, позволяет предположить, что суточный ритм митозов обусловлен популяционной динамикой пролиферирующих клеток, вступлением в митоз разного количества клеток на протяжении суток.

Мы также оценили суточный пул митозов (Рм), то есть долю клеток эпителия, разделившихся за сутки (в ‰), тремя различными способами. Первый способ заключался в сложении значений МИ, получаемых по кривой МИ через интервалы 1 час, равные средней продолжительности митоза. Второй способ заключался в использовании формулы $R_m = MI_{\text{ср}} \times 24 \text{ ч} / T_m \text{ ср}$ (в ч). Третий способ заключался в определении Рм по суммарному накоплению за сутки К-митозов при шестикратном введении животным колхицина на протяжении суток. Результаты оценки Рм этими тремя способами оказались сходными, составив 213,06‰, 197,33‰ и

Таблица

Параметры суточных ритмов МИ и МИкх в эпителии пищевода мышей, вычисленные графически-параметрическим методом [8]

Показатель	МИ	МИкх
Мезор, ‰	8,88	32,38
Акрофаза, ч сут	08	08
Длительность АФ, час	8	12
Расположение АФ, ч сут	05 – 13	04 – 16
АА, ‰	22,74	30,18
ОА	9,15	2,83
КС, 1/ч	0,91	0,35
Рм, ‰	213,06 / 197,33	194,27
Рм аф, ‰	138,56	117,02

Примечание. Мезор – среднесуточное значение показателя. Акрофаза – время суток, когда показатель максимален; АФ (активная фаза) – период суток, когда показатель превышает значение мезора; АА (абсолютная амплитуда) – разность между максимальным и минимальным значениями показателя; ОА (относительная амплитуда) – отношение максимального значения показателя к минимальному; КС (коэффициент синхронизации) – отношение ОА к длине периода нарастания показателя от минимального значения до максимального; Рм (суточный пул митозов) – доля клеток ткани, претерпевшая митотическое деление на протяжении суток; Рм аф – доля клеток ткани, претерпевших митоз в течение активной фазы ритма.

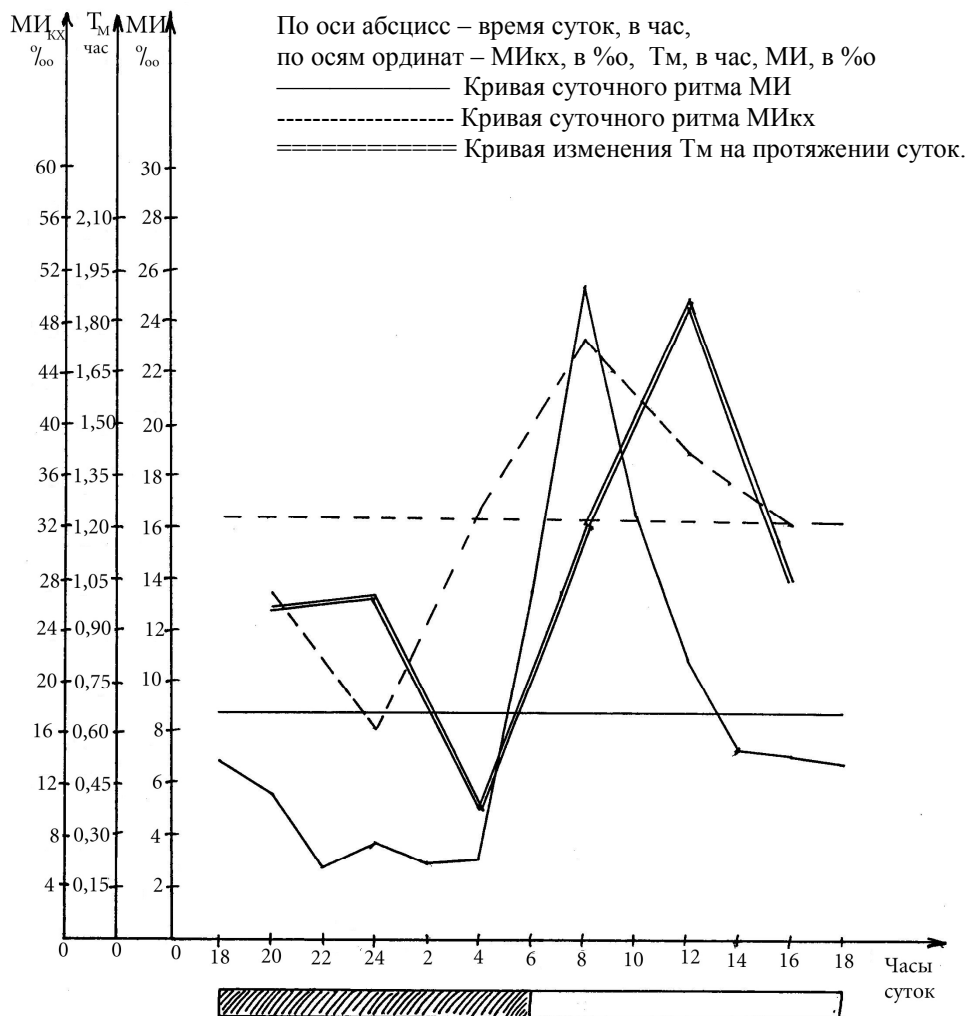


Рис. Изменение МИ, МИкх и Тм в эпителии пищевода мышей на протяжении суток

194,27%. Это позволяет рекомендовать использование любого из трех методов для вычисления Рм. Причем в АФ ритма МИ, согласно подсчетам по кривой МИ со знанием среднесуточной Тм, размножилось 138,56‰ клеток (63,03% от суточного пула). А в АФ ритма МИкх размножились 117,02‰ клеток, то есть 60,24% от суточного пула. Сходство этих значений также позволяет утверждать, что суточный ритм МИ формируется за счет суточных изменений количества делящихся клеток в ткани.

Выводы

1. Пролиферативная система эпителия пищевода характеризуется хорошо выраженными суточными ритмами митотической активности.

2. Суточный ритм числа митотически делящихся клеток в эпителии пищевода обусловлен изменением на протяжении суток числа клеток, вступающих в митоз, а не суточными колебаниями продолжительности митоза.

3. При подсчете суточного пула делящихся клеток сопоставимые результаты могут быть получены различными методами, используя кривые ритмов митозов и колхициновых митозов.

Перспективы дальнейших исследований.

Не совсем понятны физиологические механизмы, обуславливающие вступление в митоз различных

популяций клеток. Предстоящие исследования должны быть направлены на выяснение этих механизмов и их связи с датчиками времени во внешней среде.

Литература

1. Демский В.И. Синхронизация клеточной пролиферации в эпителии пищевода у мышей с опухолью с помощью оксимочевины // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1976. - №6. – С. 760-762.
2. Романов Ю.А., Рыбаков В.П. Длительность митоза и суточный ритм митотической активности // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1970. - №8. – С. 89-92.
3. Романов Ю.А., Ириков О.А., Филиппович С.С. Евстафьев В.В. Влияние инверсии фоторежима на разнопериодические биологические ритмы митотического индекса в эпителии пищевода мышей // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1996. - №1. – С.94-97.
4. Рыбаков В.П., Романов Ю.А., Тимофеев А.В. Кинетика клеточных популяций и клеточно-популяционные механизмы суточного ритма пролиферационной активности в эпителии пищевода мышей // Цитология. – 1979. - №4. – С.401-407.
5. Clausen O.P. F. Cell Tissue Kinet. – 1979. – V.12. – P.319-337.

DIURNAL RHYTHM OF MITOTIC ACTIVITY AND CYTOKINETIC MECHANISMS EVOKING IT

O.A.Irikov, S.S.Philippovich, Y.A.Romanov

Abstract. The mechanisms of evoking the diurnal rhythm of mitotic cell divisions in the esophageal epithelium of mice were studied in the paper from the point of view of cytokinetics. Using the colchicine method, diurnal rhythms of blocked K-mitoses) and mitotic duration were obtained and were compared with the diurnal rhythm of the mitotic index. It was found out that the diurnal rhythm of cell proliferation was due to a diurnal fluctuation of the number of cells involved in mitosis, rather than variation of mitotic duration.

Key words: diurnal rhythm, mitosis, cell kinetics.

Russian State Medical University (Moscow, Russia)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №4. - P.54-57

Надійшла до редакції 27.06.2006 року

УДК 618.3:618.36-008.64]:612.621.31

*I.B.Каліновська***СЕЗОННІСТЬ ВИНИКНЕННЯ ТЯЖКИХ ФОРМ ПЛАЦЕНТАРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ В РАНЬОМУ ЕМБРІОНАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ ЗА ЗМІН ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСУ ВАГІТНИХ**Кафедра акушерства, гінекології та перинатології (зав. – проф. О.В.Кравченко)
Буковинського державного медичного університету, м.Чернівці

Резюме. У статті наведено результати досліджень гормонального статусу вагітних в ранньому ембріональному періоді протягом року, в різні сезонні періоди. Встановлено, що в весняний та осінній періоди спостерігається підвищення рівня естрадіолу в 2,4 раза, зниження рівня хоріонічного гонадотропіну в 2 раза. Слід відмітити, що більш важкі форми плацентарної

недостатності виникають в весняний та осінній періоди року. Це клінічно проявляється частковим відшаруванням хоріона та відмерлими вагітностями в ранньому ембріональному періоді.

Ключові слова: гормони, фетоплацентарна недостатність, вагітні.

Вступ. Проблема діагностики та профілактики антенатальних розладів у сучасному акушерстві є актуальною [1]. Серед причин загрозливих станів плода, високого ризику перинатальних втрат значне місце посідає плацентарна недостатність, яка починає проявлятися на ранніх стадіях гестаційного процесу [2]. Це супроводжується дистрофічними змінами в плаценті і розладом її ферментативної та гормональної функції [3].

Мета дослідження. Вивчити сезонність виникнення тяжких форм плацентарної недостатності в ранньому ембріональному періоді за змін гормонального статусу вагітних.

Матеріал і методи. Обстежено 90 жінок у терміні вагітності 4-8 тижнів з ранніми проявами плацентарної недостатності протягом року. Вік обстежених складав від 17 до 38 років. Першовагітних було 26 (29%), повторно вагітних – 64 (71%). У 10 вагітних (11,1%) основної групи вагітність закінчилася відмерлою в терміні 5-6 тижнів, у 5 (5,5%) – самовільним викиднем до 8 тижнів, а решта 75 жінок лікувалися з явищами загрози переривання вагітності і продовжували її виношувати. Супутні захворювання спостерігались у 37 жінок (41,1%), анемія I ступеня в 22 жінок (25%), дифузний зоб I ступеня у 16 жінок (17,7%), хронічний гастродуоденіт у 8 жінок (8,8%) хронічний пієлонефрит у 13 жінок (14,4%), 66 жінок основної групи мали ускладне-

ний акушерський анамнез. У 45 вагітних (64%) – мимовільні викидні в терміні до 13 тижнів, 15 жінок (21,5%) – мали відмерлі вагітності в анамнезі. Контрольну групу склали 30 здорових жінок, віком 20-37 років із фізіологічним перебігом вагітності, без обтяженого акушерського анамнезу в терміні до 8 тижнів вагітності. Рівень прогестерону (П), хоріонічного гонадотропіну (ХГ), естрадіолу (Е₂) в сироватці крові вагітних визначали шляхом використання набору реагентів методом твердофазного імуоферментного аналізу. Тест-системи розроблені в НДІ морфології людини РАМН.

Результати дослідження та їх обговорення. При дослідженні гормонального статусу вагітних основної групи з ранніми проявами плацентарної недостатності протягом року отримали наступні результати. У вагітних з проявами плацентарної недостатності, яка виникала в осінній та весняний періоди спостерігалось зростання рівня естрадіолу в сироватці крові до 2,7 нмоль/л, що в 2,4 раза вище ніж у контрольній групі. При дослідженні рівня хоріонічного гонадотропіну знижувалася його концентрація до 12480 МЕ/л, що в 2 рази менше ніж у контролі. У вагітних з невиношуванням в анамнезі в ранньому ембріональному періоді в осінній і весняний періоди рівень естрадіолу в сироватці крові становив 0,2 нмоль/л, що в 2,6 раза менше порівняно з

контрольною групою. Рівень хоріонічного гонадотропіну в цій підгрупі знижений до 14400 МЕ/л, що в 1,4 раза менше ніж у контрольній групі. При дослідженні гормонального статусу у вагітних з плацентарною недостатністю в зимовий та літній періоди відмічалася нормальна концентрація естрадіолу в сироватці крові до 1,6 нмоль/л та зниження рівня хоріонічного гонадотропіну до 14300 МЕ/л, що в 2,1 раза нижче норми. При дослідженні рівня прогестерону у вагітних основної групи протягом всього року спостерігалася його зниження в 1,5 раза порівняно з контрольною групою. Суттєвої різниці між показниками рівня прогестерону в різні періоди року не виявлено.

Отримані результати свідчать, що дослідження гормонального статусу вагітних з ранніми проявами плацентарної недостатності протягом року дозволяє прогнозувати виникнення тяжких форм патології на ранніх термінах вагітності. Як видно з отриманих результатів, неповноцінність функції трофобласта, внаслідок якої розвиваються ранні прояви ФПН, веде до зниження рівня хоріонічного гонадотропіну. Це викликає зниження рівня прогестерону та естрогенів. Зниження рівня цих гормонів призводить до поси-

лення скоротливої активності міометрія та загрози переривання вагітності в ранньому ембріональному періоді.

Висновок

Тяжкі форми плацентарної недостатності виникають в весняний та осінній періоди року. Це клінічно проявляється частковим відшаруванням хоріона та відмерлими вагітностями в ранньому ембріональному періоді.

Перспективи подальших досліджень. У подальшому планується дослідити сезонну зміну гормонального статусу вагітних з плацентарною недостатністю в різні гестаційні терміни.

Література

1. Дашевич В.Є., Янюта С.М., Коломійченко Т.В., Дзуліт М.П. Плацентарна недостатність: сучасні аспекти патогенезу, діагностики, профілактики та лікування // Мистецтво лікування.- 2004.- №4.- С.22-25.
2. Физиология и патология плода / А.Н.Стрижачков, А.И.Давыдов, Л.Д. Белоцерковцева, И.В. Игнатко - М.: Медицина, 2004.- 356с.
3. Сидорова И.С., Макаров И.О. Фетоплацентарная недостаточность. Клинико-диагностические аспекты.- М.: Знание, 2000.- 126с.

SEASONAL PREVALENCE OF THE ONSET OF SEVERE FORMS OF PLACENTAL INSUFFICIENCY AT AN EARLY STAGE OF THE EMBRYONAL PERIOD IN CASE OF CHANGES OF GRAVIDAS' HORMONAL STATUS

I.V.Kalinovs'ka

Abstract. In article results of researches of the hormonal status of pregnant women are resulted fetoplacental insufficiency in early embryonic period. It is established, that at dificalt form fetoplacental insufficiency increase of a level oestradiolum in 2,4 times, decrease in a level chorionic gonadotropinum in 2 times is observed in outumn and spring periods. At pregnant women with fetoplacental insufficiency in winter and summer periods normal concentration oestradiolum and decrease in a level chorionic gonadotropinum n 2,1 times is observed.

Key words: hormones, fetoplacental insufficiency, pregnant women

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №4.- P.57-58

Надійшла до редакції 10.05.2006 року

УДК 618.3-06:616.155.94+616.61-002]:616.633:612.017.2

Л.В.Калугіна

СТАН ЦИРКАДІАННИХ РИТМІВ БАКТЕРІУРІЇ У ВАГІТНИХ З АНЕМІЄЮ НА ТЛІ ХРОНІЧНОГО ПІЄЛОНЕФРИТУ

Кафедра акушерства, гінекології та перинатології (зав. – проф. Ю.П.Вдовиченко)
Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика, м. Київ

Резюме. Проаналізовано стан циркадіанних ритмів бактеріурії у жінок з анемією на тлі хронічного пієлонефриту. Встановлено дисинхроноз у виділенні бактерій та екскреції креатиніну.

Ключові слова: хроноритми, бактеріурія, екскреція креатиніну, анемія вагітних, хронічний пієлонефрит.

Вступ. Частота пієлонефриту у вагітних останнім часом збільшилася у 2,5 раза та досягає 62%. За даними різних авторів, це пов'язано з підвищенням ролі умовно патогенних мікроорга-

нізмів, зі зростанням госпітальної інфекції, тривалою антибактеріальною терапією, зміною імунологічної реактивності [4].

Вагітних, хворих на пієлонефрит відносять до групи високого ризику виникнення таких ускладнень, як гестоз, плацентарна недостатність, затримка внутрішньоутробного розвитку, невиношування та анемія [5]. Анемія є одним з найбільш розповсюджених чинників ризику та складає безпосередню загрозу здоров'ю і життю матері та плода [4].

Розвиток анемії у вагітних зазвичай пов'язують з дефіцитом необхідного для еритропоезу пластичного матеріалу, перш за все заліза. Водночас патогенез та особливості клінічного перебігу анемічного синдрому, що розвинувся на тлі захворювань нирок запального генезу, є недостатньо вивченим [3].

Атиповий перебіг запального процесу в нирках без підвищення температури тіла, ознак інтоксикації, мізерні лабораторні дані трапляються в 47% пацієнток із хронічним пієлонефритом, що утруднює своєчасну діагностику та проведення адекватної терапії [5].

Вивчення циркадіанних ритмів функціонального стану різних органів та систем у здорових та хворих свідчить про те, що порушення ритмічної діяльності є найбільш чутливим та стійким показником активності патологічного процесу, може бути використане з метою діагностики та контролю за ефективністю лікування [1,6].

Стан циркадіанних ритмів бактеріурії у вагітних жінок з анемією при поєднаній патології залишаються не до кінця з'ясованими.

Мета дослідження. Вивчити стан циркадіанних ритмів бактеріурії при анемії вагітних на тлі хронічного пієлонефриту.

Матеріал і методи. Для виконання поставленої мети нами обстежено 35 вагітних з анемією на тлі захворювань нирок запального генезу, середній вік яких склав $22,6 \pm 1,23$ року. Гестаційний термін становив 18-24 тижні, перша вагітність була у 23 (65,71%) пацієнток. Під час вивчення гінекологічного та соматичного анамнезу особливостей не виявлено. У контрольну групу увійшли 19 практично здорових осіб аналогічного віку.

Об'єкт дослідження – добова сеча, зібрана при довільному сечопуску з три-годинним інтер-

валом. В усіх пробах визначали кількість сечі та концентрацію креатиніну за реакцією з пікріновою кислотою фотометрично. Спочатку використано традиційний метод представлення результатів біоритмічних досліджень у вигляді добових хронограм екскреції креатиніну. У частини пацієнток (9) проведені бактеріальні дослідження сечі. У зв'язку з великими розбіжностями показників бактеріурії в 1 мл сечі аналіз проведений за допомогою рангової оцінки. Нами використана модель біоритмів, яка базується на апроксимації добової кривої коливань отриманих показників – метод косинор-аналізу, з розрахунком мезору, амплітуди, акрофази та батифази. Результати досліджень обробляли методом варіаційної статистики із застосуванням критерію Стьюдента ($P < 0,05$).

Результати дослідження та їх обговорення.

Якщо взяти до уваги, що бактерії в сечу потрапляють із судинного колектора нирки, то бактеріурія в певній мірі залежить від функціонального стану нирок і, в першу чергу, від концентрації креатиніну в сечі та його екскреції. Для цього в умовах спонтанного діурезу вивчена добова хронограма екскреції креатиніну в осіб основної групи, яка мала добову періодичність та циркадіанний ритм. Акрофаза виділення нирками креатиніну не збігалася з бактеріурією, але її ритм мав стабільний характер. Результати дослідження наведені на рис. 1.

На підставі рис. 1, можна приблизно визначити фазу коливань, абсолютну та відносну амплітуду, а також їх довірчий інтервал. Косинор-аналіз має дійсні переваги порівняно з методом хронограм, оскільки він дозволяє використовувати для характеристики структури біоритмів коректні статистичні методи (табл.).

Як видно з табл. у вагітних жінок з анемією при поєднаній патології існує певна синхронізація між окремими показниками: екскреції креатиніну та бактеріурією, що в цілому й забезпечує ритмічну діяльність нирок та свідчить про те, що їх функції властиво підвищення активності в нічний час доби. В обстежених із фізіологічним перебігом вагітності, незважаючи на збільшення клубочкової фільтрації

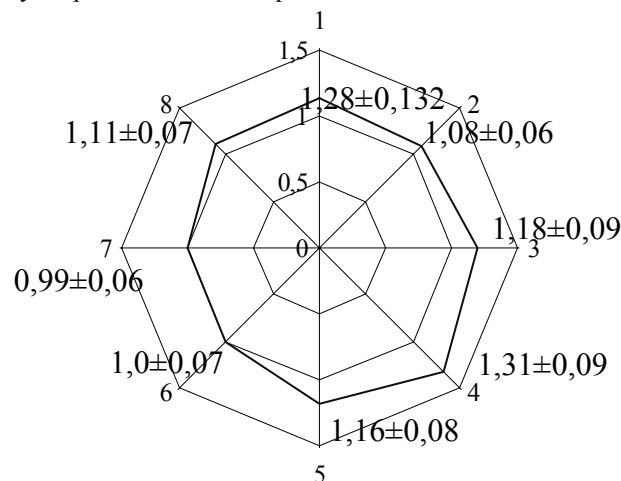


Рис. 1. Добова хронограма екскреції креатиніну при довільному сечопуску з 3-х годинним інтервалом.

Таблиця

Кількісні параметри хроноритмів екскреції креатиніну нирками та бактеріурії у вагітних з анемією на тлі пієлонефриту

Бактеріурія (n=9)	2,19±0,763	0,76±0,305*	0°27'±0°11'
Креатинін, ммоль/л (n=35)	1,12±0,101	0,22±0,07	0°41'±0°13'
Показники	Мезор	Амплітуда	Акрофаза

Примітка. * $p < 0,05$ вірогідність різниці між показниками

концентрація іонів натрію та калію в сечі практично не відрізняється від невагітних, а ритмічна діяльність нирок аналогічна здоровим особам [1].

Циркадіанні ритми у вагітних з анемією на тлі хронічного пієлонефриту характеризувалися зміщенням акрофази екскреції креатиніну та бактеріурії на більш пізню годину порівняно з добою хронограмою, практично з денного часу вони повністю переміщувалися на ніч.

Отримані нами результати свідчать про те, що мозкова речовина нирок, яка страждає в першу чергу при поєднанні анемії вагітних та хронічного пієлонефриту проявляє більш високу чутливість до зрушень показників червоної крові, це збігається з даними інших дослідників [2].

Таким чином, отримані нами результати дозволяють розробити методику призначення антибактеріальних засобів на основі циркадіанних ритмів бактеріурії, підвищити ефективність лікування анемії вагітних на тлі хронічного пієлонефриту.

Висновок

За умов анемії вагітних на тлі хронічного пієлонефриту має місце порушення часової організації екскреторної функції нирок: екскреції креатиніну та бактеріурії. Їх зміни, можливо, є не лише проявом органної патології, але й одним із варіантів адаптивно-регуляторних механізмів організму, що може бути використане як додатковий критерій у діагностиці та лікуванні.

THE STATE OF CIRCADIAN RHYTHMS OF BACTERIURIA IN GRAVIDAS WITH ANEMIA AGAINST A BACKGROUND OF CHRONIC PYELONEPHRITIS

L.V.Kalugina

Abstract. The author has analyzed the state of the circadian rhythms of bacteriuria in women with anemia of pregnancy against a background of chronic pyelonephritis. Desynchronization of the excretion of bacteria and creatinine has been established.

Key words. Chronorhythms, bacteriuria, kreatinin excretion, anemia of pregnancy, chronic pyelonephritis.

P.L.Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education (Kyiv)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №4. - P.58-60

Надійшла до редакції 19.05.2006 року

УДК [577.17+612.621]:616-039.1:618.17-008.8 - 053.6

Д.А.Кашкалда, С.А.Левенец, Т.А.Начетова, Т.С.Введенская, В.В.Перевозчиков

СЕЗОННЫЕ РИТМЫ УРОВНЯ ГИСТАМИНА, СЕРОТОНИНА И КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ ЯИЧНИКОВ У ДЕВУШЕК С РАССТРОЙСТВАМИ МЕНСТРУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ

Отделение гинекологии (зав. – д. мед. н. С.А.Левенец),
лаборатория возрастной эндокринологии и обмена веществ (зав. – В.В.Давыдов)
Института охраны здоровья детей и подростков АМН Украины, г. Харьков

Резюме. Исследовано содержание гистамина и серотонина в крови девушек с расстройствами менструальной функции в разные сезоны года. Установлено наличие отличительных особенностей сезонной динамики моноаминов у девушек с первичной и вторичной аменореей, которые выходят за рамки нормальных го-

довых ритмов. Выявлены нарушения кровоснабжения правого яичника, наиболее выраженные в зимнее время года на фоне пика уровня гистамина.

Ключевые слова: моноамины, сезоны года, кровоснабжение яичников, расстройства менструальной функции, девушки.

Введение. В организме человека практически все физиологические параметры подвержены ритмичным колебаниям, нарушение которых нередко является причиной возникновения патологических изменений в различных органах и системах [7]. Известно, что моноамины (гистамин и серотонин) принимают участие в регуляции менструальной функции, сосудистых реакциях [8]. В литературе приводятся экспериментальные и клинические данные, касающиеся, в основном, суточных ритмов этих биоаминов [1]. Учитывая, что развитие десинхронизации является ранним признаком изменений функционального состояния организма [7], можно предположить, что не только суточные, но и сезонные изменения уровня моноаминов могут иметь патогенетическое значение в возникновении и развитии сосудистых нарушений при различных гинекологических эндокринопатиях, особенно в подростковом возрасте.

Цель исследования. Изучить сезонные колебания уровня гистамина и серотонина у девушек с расстройствами менструальной функции и их взаимосвязи с кровоснабжением яичников.

Материал и методы. Под наблюдением находилось 110 девушек 15-17 лет с первичной аменореей (AI) – 33 человека и с вторичной аменореей (AII) – 76 человек. Контрольную группу составили 34 здоровых сверстницы. Исследования проводили осенью, зимой и весной. Определяли уровень серотонина и гистамина в крови. Характер кровоснабжения яичников оценивали по унифицированной методике [5] с помощью доплерографического исследования, которое проводили на цифровом ультразвуковом аппарате SA-8000 Live фирмы "Medison, LTD" (Корея) с использованием конвексного датчика 3-7 МГц. Полученные результаты, подвергали статистическому анализу при помощи пакетов программ «Microsoft Office», «Statgraphics Plus 3.0». Для оценки достоверности отличий использовался критерий Вилкоксона-Манна-Уитни.

Результаты исследования и их обсуждение. У здоровых девушек установлено, что содержание серотонина в крови осенью и весной было одинаковым, а зимой отмечалось небольшое его

снижение. В то же время уровень гистамина в осенний период года был низким, а зимой и весной наблюдалось достоверное его увеличение ($P < 0,05$). Таким образом, у здоровых девушек выявлена сезонная зависимость уровня моноаминов, проявляющаяся снижением концентрации

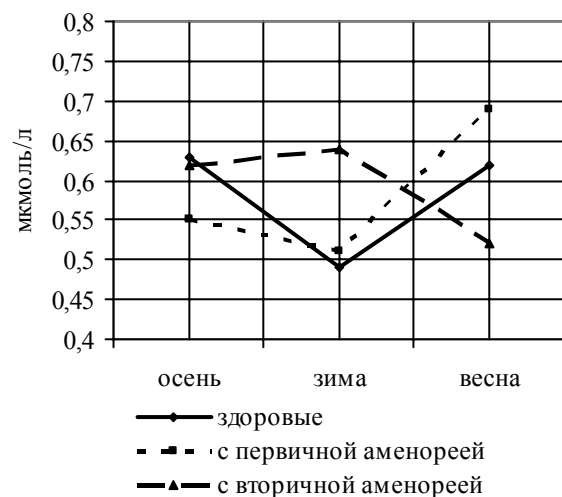


Рис. 1. Сезонный уровень серотонина в крови девушек с расстройствами менструальной функции

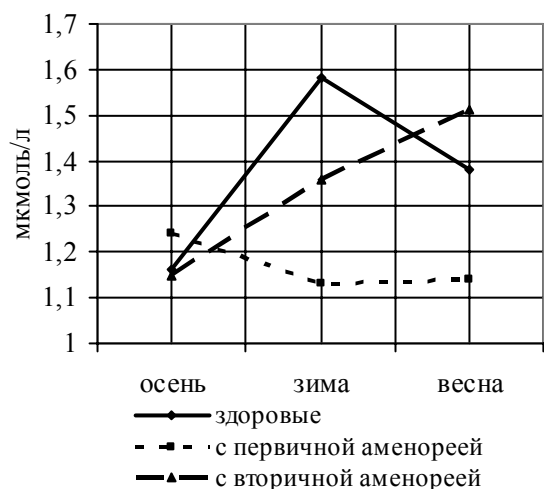


Рис. 2. Сезонный уровень гистамина в крови девушек с расстройствами менструальной функции

серотонина в зимнее время года и увеличением содержания гистамина зимой и весной.

У девушек с АІ сезонные колебания уровня серотонина аналогичны таковым у здоровых, а при АІІ в зимнее и весеннее время года изменения носили противоположный характер как по сравнению с АІ ($P<0,05$), так и со здоровыми девушками ($P<0,05$) (рис. 1). При сопоставлении сезонных колебаний содержания гистамина у девушек с АІ и у здоровых девушек обнаружены разнонаправленные изменения концентрации гистамина в зимний и весенний периоды года как по сравнению с контрольной группой ($P<0,05$), так и с АІІ ($P<0,05$) (рис. 2). У девушек с АІІ сезонные колебания уровня гистамина не отличались от таковых у здоровых. Выявленные сезонные изменения уровня медиаторов у девушек с патологией указывают на их отличительные особенности в зависимости от характера нарушений менструальной функции. В большей степени нарушение годового ритма моноаминов регистрировалось зимой и весной, причем при АІ это касалось содержания гистамина, а при АІІ – серотонина.

Анализ величин систолической и диастолической скорости кровотока в яичниковых артериях не выявил расхождений данных показателей в левом яичнике в зависимости от сезона года. В то же время в правом яичнике нормальные показатели доплерометрии зимой регистрировались значительно реже, чем в другие периоды года. В этот сезон почти в два раза чаще наблюдались различные нарушения кровообеспечения правого яичника, что согласуется с наиболее высокими показателями гистамина.

SEASONAL RHYTHMS OF THE LEVELS OF HISTAMINE, SEROTONIN AND OVARIAN BLOOD SUPPLY IN GIRLS WITH MENSTRUAL DYSFUNCTIONS

D.A.Kashkald, S.A.Levenets, T.A.Nachetova, T.S.Vvedenskaya, V.V.Perevozchikov

Abstract. A study of the blood histamine and serotonin levels of girls with menstrual dysfunction in different seasons of the year has been carried out. The authors have established the presence of distinct peculiarities in the seasonal dynamics of monoamines in girls with primary and secondary amenorrhea exceeding normal yearly rhythms. Disturbances of the blood supply of the right ovary, most clearly marked during the winter season with the histamine level peak as a background, have been found.

Key words: monoamines, yearly seasons, ovarian blood supply, menstrual dysfunction, adolescent girls.

Institute of Health Care of Children and Adolescents of Ukraine's AMS (Khar'kov)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №4. - P.61-62

Надійшла до редакції 9.06.2006 року

Выводы

1. У девушек с первичной и вторичной аменореей установлено наличие отличительных особенностей сезонной динамики моноаминов, которые выходят за рамки нормальных годовых ритмов.

2. Нарушения кровоснабжения правого яичника, наиболее выраженные в зимнее время года на фоне пика уровня гистамина.

Изучение особенностей сезонных ритмов функционирования организма у девушек с расстройствами менструальной функции является перспективным для прогноза течения заболевания и выбора тактики лечения.

Литература

1. Бабичев В.Н. Нейроэндокринология репродуктивной системы // Пробл. эндокринологии. – 1998. - № 1. – С. 3-12.
2. Применение цветового доплерокартирования и доплерометрии в гинекологии / Под ред. Е.Ф. Федорова. - М.: Видар, 2002. - 456с.
3. Унифицированный метод определения гистамина в цельной крови по реакции с ортофталевым альдегидом // Лабораторные методы исследования в клинике / Под ред. проф. В.В. Меньшикова. – М.: Медицина, 1987. – С. 258-260.
4. Хронобиология и хрономедицина / Под ред. Ф.И. Комарова. – М.: Триада- X, 2000. – 488 с.
5. Dinan T., Thakore G., Lavelle E., Scott L. Hypothalamic-pituitary adrenal axis dysregulation in depression: neurotransmitter // CINP Glasgow, 1998. – P.1041–1054.

УДК 616.8 – 001.8:214.– 085.21

О.Г.Кметь, Т.І.Кметь*

ВИВЧЕННЯ ЧУТЛИВОСТІ ТВАРИН РІЗНОГО ВІКУ ДО ДІЇ ГОСТРОЇ ГІПОБАРИЧНОЇ ГІПОКСІЇ ПРИ ПОЄДНАНОМУ УВЕДЕННІ ПІРАЦЕТАМУ ТА МЕМАНТИНУ

Кафедра фармакології (зав. – проф. І.І. Заморський), кафедра гігієни та екології (зав. – проф. Л.І. Власик)
Буковинського державного медичного університету,
*ДП НДІ медико-екологічних проблем МОЗ України, м. Чернівці

Резюме. В експериментах на щурах ювенільного та статевозрілого віку вивчили їх чутливість до дії гострої гіпобаричної гіпоксії. Встановлено, що уведення пірацетаму та мемантину перед гіпоксією підвищує показники

виживання тварин різного віку. При цьому кращі результати спостерігалися в статевозрілих самців.

Ключові слова: пірацетам, мемантин, гостра гіпоксія.

Вступ. Пошкодження мозкової тканини, що виникає в результаті ішемії, є однією з головних причин інвалідності в дорослих, перинатальної смертності та розвитку енцефалопатичних станів у дитячому віці [4]. Тому пошук нових високо-ефективних лікарських засобів, які володіють антигіпоксантами та антиоксидантними властивостями, є одним із пріоритетних напрямів у неврологічній практиці.

Мета роботи. Вивчити вплив поєднаного застосування пірацетаму та мемантину на чутливість тварин ювенільного та статевозрілого віку до дії гострої гіпобаричної гіпоксії.

Матеріал і методи. Досліди проводили на статевонезрілих та статевозрілих середньостійких до гіпоксії самцях безпородних білих щурів.

Тварин поділили на декілька груп: 1) тварини, які зазнавали дії гіпоксії з попереднім уведенням фізіологічного розчину; 2) щури, які піддавалися дії гіпоксії з попереднім уведенням пірацетаму та мемантину. Пірацетам (“Дарниця”, Україна) та мемантин (“Акатинол-мемантин”, “Мерц”, Німеччина) вводили одноразово внутрішньоочеревинно в дозах відповідно 200 мг/кг [2,5] і 10мг/кг [3]. Враховуючи фармакокінетику препаратів, пірацетам [4] вводили за одну годину, а мемантин [7] - за 4 години до моделювання гіпоксії.

Гостру гіпоксію моделювали за допомогою проточної барокамери шляхом розрідження повітря до величин, що еквівалентні висоті 12000 м, зі швидкістю 50 м/с. На “висотному плато” щурів витримували до моменту другого агонального вдиху, після чого здійснювали “спуск” на попередню нульову висоту, відновлюючи нормальний атмосферний тиск і життєдіяльність тварин.

Стійкість щурів до гострої гіпобаричної гіпоксії оцінювали за часом втрати пози на “висотному плато” і часом загального перебування тварин від моменту досягнення “висоти” 12000 м до появи другого агонального вдиху (час життя [6] або резервний час [1]), а також за часом відновлення пози з моменту початку спуску [6]. Отримані результати обробляли методами варіаційної статистики з використанням t-критерію Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення. Поєднане уведення пірацетаму та мемантину статевонезрілим тваринам перед гіпоксією (табл.) підвищувало досліджувані показники: час втрати та відновлення пози в 1,3 раза ($p < 0,05$), час життя – в 1,4 раза ($p < 0,05$) порівняно з контрольними постгіпоксичними лабораторними щурами.

У свою чергу, вивчення аналогічних показників у статевозрілих тварин показало, що час втрати пози та час життя зростали в 1,5 раза ($p < 0,05$), час відновлення пози – в 1,2 раза ($p < 0,05$) порівняно з контрольними постгіпоксичними тваринами.

Проведені нами дослідження довели, що уведення пірацетаму та мемантину підвищує стійкість тварин до дії гострої гіпоксії. Водночас кращі показники спостерігали в дорослих щурах. Отримані результати підтверджують дані літератури [4] про те, що головний мозок ювенільних тварин більш чутливий до дії окисного стресу. Це пояснюється тим, що формування кровоносної системи головного мозку завершується тільки перед початком статевого дозрівання організму, а недорозвинутість судинного русла безумовно сприятиме, по-перше, більшій чутливості нерво-

Таблиця

Вплив поєднаного уведення пірацетаму та мемантину на чутливість тварин до гострої гіпобаричної гіпоксії ($M \pm m$, $n=7$)

Групи тварин		Гіпоксія	Пірацетам+мемантин і гіпоксія
Час втрати пози, с	статевонезрілі	74,10±1,02	96,63±2,00*
	статевозрілі	77,34±0,96	116,00±1,34*
Час життя, с	статевонезрілі	177,92±1,88	241,69±2,07*
	статевозрілі	190,00±2,95	278,05±2,45*
Час відновлення пози, с	статевонезрілі	95,62±2,04	126,47±1,55*
	статевозрілі	106,07±2,34	131,21±1,76*

Примітка. * – показники вірогідно відрізняються від показників постгіпоксичної групи тварин

вих клітин до дії кисневої недостатності, по-друге, знижує концентрацію лікарських препаратів, що зменшує їхню захисну дію на нейрон.

Висновки

1. Поєднане уведення пірацетаму та мемантину перед гіпоксією підвищувало показники виживання як ювенільних, так і статевозрілих тварин порівняно з даними постгіпоксичних щурів.

2. Застосування пірацетаму та мемантину підвищувало стійкість тварин до дії гіпоксії у статевозрілому віці краще, ніж у ювенільному.

Перспективи подальших досліджень. У подальшому проводитиметься дослідження впливу комбінації даних препаратів на стан пероксидного окиснення ліпідів та білків у певних структурах головного мозку за умов гострої гіпоксії у тварин різних вікових груп.

Література

1. Агаджанян Н.А., Сорокин Л. В., Тамбовцев Е.П., Торшин В.И. Критерии индивидуальной и популяционной устойчивости к острой гипоксии // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1995. – Т. 120, № 9. – С. 239-241.
2. Воронина Т.А., Молодавкин Г.М., Борликова Г.Г. и др. Ноотропные и анксиолитические свойства разных доз пирацетама // Эксперим. и клин. фармак. - 2000. - Т.63, № 2. - С. 9-11.

3. Гмиро В.Е., Сердюк С.Е. Поиск избирательных блокаторов NMDA и AMPA/каинатных рецепторов в ряду бис-амониевых соединений с адамантильными радикалами // Эксперим. и клин. фармак. – 2000. – Т. 63, №1. – С. 7–13.
4. Заморський І.І., Кметь О.Г. Модель виявлення вікової чутливості до дії ксенобіотиків за ішемічно-реперфузійного пошкодження головного мозку // Тези доп. наук. конференції “Вікові аспекти чутливості організму до ксенобіотиків”. – Чернівці: Медик, 2002. - С. 6.
5. Кметь О.Г. Вплив різних доз пірацетаму на стан прооксидантно-антиоксидантної рівноваги головного мозку за гострої гіпоксії // Бук. мед. вісник. – 2004. - Т.8, №3. – С. 164 – 168.
6. Корнеев А.А., Комисарова И.А. Роль глутатиона в формировании метаболического ответа клетки на гипоксию // Известия АМН. Сер. Биологическая. – 1993. - № 4. – С.542-549.
7. Spanagei R., Eilbacher B., Wilke R. Memantine-induced dopamine release in the prefrontal cortex and striatum of the rat – a pharmacokinetic microdialysis study// Eur. J. Pharm. – 1994. – Vol. 262. – P.21–26.

A STUDY OF SENSITIVITY OF ANIMALS OF DIVERSE AGE TO THE ACTION OF ACUTE HYPOBARIC HYPOXIA UPON COMBINED INTRODUCTION OF PARACETAM AND MEMANTIN

O.G.Kmet', T.I.Kmet'

Abstract. In experiments on rats of juvenile and sexually mature age their sensitivity to the action of acute hypobaric hypoxia was studied. It was established that the introduction of piracetam and memantin prior to hypoxia increased survival parameters of animals of diverse age. The best results were observed in sexually mature males at that.

Key words: piracetam, memantin, acute hypoxia.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)
Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №4. - P.63-64

Надійшла до редакції 30.04.2006 року

УДК 616.37- 002-036.11

Є.В.Коболєв

ВПЛИВ ПЕНТОКСИФІЛІНУ НА СТРУКТУРУ ЦИКЛУ СОН-НЕСПАННЯ У ЩУРІВ З КІНДЛІНГ-СИНДРОМОМ

Кафедра біофізики, інформатики та медичної апаратури (зав. – проф. Л.С.Годлевський)
Одеського державного медичного університету

Резюме. Відтворення хронічної епілептизації мозку на моделі коразол-індукованого кіндлінгу супроводжується скороченням фази неспання на тлі подовження фази поверхневого та глибокого повільно хвильового сну, а також фази парадоксального сну. Під впливом

пентоксифіліну (100,0 мг/кг, внутрішньоочередовно) відбувається подовження фази неспання кіндлінгових щурів та зменшення тривалості фаз сну.

Ключові слова: кіндлінг, епілептична активність, коразол, сон-неспання, пентоксифілін.

Вступ. Модель кіндлінгу, який викликають за допомогою повторного застосування підпорогових доз конвульсантів, є на сьогодні найбільш адекватною щодо відтворення особливостей хронічної епілептизації головного мозку [3,8,9]. У хворих на епілепсію наявні розлади циклу сон-

неспання, які відображуються в редукції парадоксального сну, його фрагментованості, подовження повільно хвильової фази сну [3]. Дослідження циклу сон-неспання в кіндлінгових тварин підтвердила подібний характер циклу за умов виникнення хронічного експериментального епілептичного

синдрому [3,9]. Однак до останнього часу не проводилося досліджень щодо ролі системи прозапальних цитокінів, які відіграють важливу роль в патогенезі епілептиформних зрушень при кіндлінгу [1], у формуванні порушень циклу сон-неспанння у кіндлінгових тварин.

Мета дослідження. Вивчити вплив пентоксифіліну, який здатен пригнічувати вивільнення прозапальних цитокінів- фактор некрозу пухлин-альфа та інтерлейкіну -1- бета [7], на показники циклу неспанння- спання в кіндлінгових щурів.

Матеріал і методи. Експерименти виконувалися на щурах-самцях масою 250-280 г в умовах хронічного дослідю. Усіх тварин утримували при постійній кімнатній температурі 22 °С і вільному доступі до їжі та води.

Тваринам за координатами стереотаксичного атласу [5] імплантували електроди із ніхромового дроту діаметром 0,15 мм в ділянку гіпокампа (AP=-4.0, L=2.5, H=3.5), а також лобної і потиличної кори під кетаміновим наркозом (100,0 мг/кг, внутрішньоочеревино). Електроди фіксували до поверхні черепа зубним пластичним матеріалом типу «Норакрил». Експерименти проводили через 1-2 тижні після хірургічної операції.

Модель коразолового кіндлінгу відтворювали за класичною методикою [3] шляхом тритижневого внутрішньоочеревиного застосування коразолу (25,0 мг/кг). У дослідженні спостерігали тільки тих щурів, в яких три останні ін'єкції конвульсанта викликали генералізовані судомні напади.

Вивчення циклу "неспанння-сон" проводилося в один і той же час доби за умов постійного освітлення та температури протягом 4-годинного періоду (в астрономічний проміжок з 12.00 до 16.00). Кожна група експериментальних тварин складалася з 8 щурів. Запис ЕКоГ оцінювали кожних 50 с [2]. При обробці отриманої інформації враховували наступні параметри циклу «сон-неспанння»: загальний час поведінкового неспанння; загальну тривалість сну, абсолютний час тривалості повільнохвильового сну, абсолютний час

тривалості парадоксального сну. Запис ЕКоГ проводили з використанням енцефалографа системи DX-5000 PRACTIC (Харків).

Дві стадії повільнохвильового сну (поверхневий і глибокий) визначали за методом [6]. Стадія поверхневого сну характеризується появою нестабільної порівняно низько-амплітудної активності з окремими тета- і дельта- хвилями, які не перевищують 180 мкВ. У цій стадії відмічали окремі веретена альфа-ритмів. Глибокий повільнохвильовий сон характеризується збільшенням кількості й амплітуди тета- і дельта-хвиль до 200 мкВ.

Пентоксифілін (ПТФ) ("Sigma", США) вводили внутрішньоочеревино із розрахунку 100,0 мг/кг за 30 хв. до початку спостереження. Контрольним тваринам вводили фізіологічний розчин. Аналіз отриманих результатів проводився з використанням критерію вірогідності Стьюдента при $P < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. У тварин із проявами кіндлінг-синдрому спостерігалася значна в порівнянні до контролю редукція тривалості неспанння ($p=0,01$) (рис. 1). За цих умов реєстрували також збільшення тривалості поверхневого і глибокого повільнохвильового сну на 11% порівняно з контрольною групою (при $P=0,035$ і $P=0,03$), відповідно. Спостерігали збільшення фази парадоксального сну на 4,5% (при $P=0,049$) (рис. 1).

За умов застосування ПТФ (100,0 мг/кг, внутрішньоочеревино) спостерігалася подовження фази неспанння кіндлінгових тварин, яка зростала в порівнянні до тварин із кіндлінгом та внутрішньоочеревино уведенням фізіологічного розчину у 2,2 раза ($P=0,001$), але при цьому залишалася меншою, ніж у групі контролю на 11,0% ($P=0,012$). Під впливом ПТФ зменшувалась тривалість фази поверхневого повільно хвильового та глибокого повільно хвильового сну на 10,2% та 4,6% у порівнянні до групи кіндлінгових щурів відповідно ($P > 0,05$). Зареєстровано незначне (на

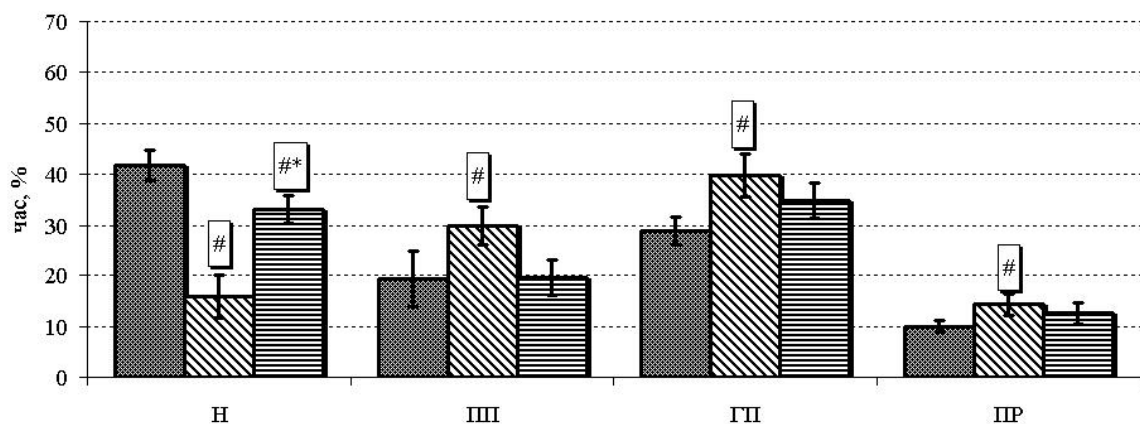


Рис. Тривалість фаз циклу "сон-неспанння" у щурів з розвинутим коразоловим кіндлінгом (другий стовпчик) та за умов застосування ПТФ (третій стовпчик)

Позначки: по осі ординат: час у % від загального періоду спостереження (4 години). По осі абсцис: фази циклу «сон-неспанння»: Н - неспанння; ПП - поверхневий повільнохвильовий сон; ГП - глибокий повільнохвильовий сон; ІП - парадоксальний сон. # - $P < 0,05$ * - $P < 0,05$ у порівнянні відповідно до контролю та до групи тварин з кіндлінгом.

2,7%) зменшення тривалості парадоксального сну ($P > 0,05$). Всі зазначені показники за цих умов не відрізнялися від таких у групі контролю ($P > 0,05$) (рис. 1).

Таким чином, отримані результати свідчать про те, що за умов відтворення у щурів коразол-індукованого кіндлінгу спостерігаються суттєві зрушення в структурі циклу сон-неспанья, які полягають у підвищенні часу повільнохвильового сну- як поверхневої, так і глибокої фаз. Одночасно мало місце зменшення тривалості неспанья та збільшення тривалості парадоксального сну. Останнє не збігається з результатами досліджень [9], які встановили, що за умов електростимуляційного кіндлінгу спостерігається зменшення тривалості парадоксального сну. Ці розбіжності можна пояснити особливостями різних моделей кіндлінгу, зокрема більшим активуванням протистресорних систем організму тварин за умов розвитку хімічної моделі кіндлінгу, ознакою чого є підвищення активності структур мозку, які є відповідальними за продукування парадоксального сну [3,8].

Визначені ефекти, а саме: зменшення тривалості фаз повільнохвильового сну можуть пояснюватися тим, що під впливом ПТФ зменшується вивільнення ендогенних прозапальних цитокинів [5], одним із центральних ефектів яких є стимуляція сомногенних механізмів [1]. Слід також підкреслити, що збільшення тривалості парадоксального сну може проходити за рахунок активації холінергічних механізмів мозку [4], і, таким чином, можна припустити, що вплив ПТФ на парадоксальний сон пов'язаний з активацією цієї системи.

Висновки

1. Формування кіндлінгу за допомогою повторного застосування коразолу в підпорогових дозах викликає зменшення тривалості неспанья, збільшення тривалості поверхневого та глибокого повільнохвильового, а також парадоксального сну.

2. Застосування пентоксифіліну (100,0 мг/кг, внутрішньоочеревинно) супроводжується відновленням порушених у зв'язку з хронічною епілептизацією мозку показників циклу сон-неспанья.

INFLUENCE OF PENTOXIFILLINE ON SLEEP-WAKEFULNESS CYCLE IN RATS WITH KINDLING-SYNDROME

E. V. Koboliev

Abstract. Simulation of chronic brain epileptization on a model of corazol-induced kindling is accompanied by a shortening of the wakefulness period against a background of a prolongation of the phase of superficial and deep slow wave sleep as well as the phase of paradoxal sleep. There occurs a prolongation of the phase of wakefulness of kindling rats and a decrease of sleep phases under the influence of pentoxifylline (100,0 mg/kg, intraperitoneally).

Key words: kindling, epileptic activity, corazol, sleep-wakefulness, pentoxifyllin.

State Medical University (Odesa)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №4. - P.64-66

Надійшла до редакції 18.05.2006 року

Перспективи подальших досліджень.

Отримані результати можуть скласти патогенетичний базис для комбінованого фармакологічного лікування хворих на резистентні до терапії форми епілепсії.

Література

1. Годлевський Л.С., Ненова О.М. Нейроімуннологічні механізми контролю збудливості головного мозку// Досягнення біології та медицини.- 2006.- №1(7). – С. 75-93.
2. Годлевский Л.С., Мацько О.М., Мендель О.В. і співавт. Зміни циклу неспанья-спанья за умов впливу на головний мозок щурів лазерного випромінювання // Одес. мед. ж. – 2000. - № 2. – С. 15-17.
3. Шандра А.А., Годлевский Л.С., Брусенцов А.И. Киндлинг и эпилептическая активность. Одесса: Атсропринт, 1999.- 270 с.
4. Gottesmann C. GABA mechanisms and sleep// Neuroscience.- 2002.-Vol.111.- P.231-239.
5. Paxinos G., Watson C. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates // Academic Press Inc., Sydney. – 1998. – 300 pp.
6. Karmanova I.G., Maximuk I.P., Voronov I.B. et al. The analysis of delta sleep-inducing neuropeptide action in cats and albino rats// J. Evolut. Biochem. Physiol. - 1979. - Vol.15, - P. 583-589.
7. Meiners I., Hauschildt S., Nieber K., Munch G. Pentoxifylline and propentophylline are inhibitors of TNF-alpha release in monocytes activated by advanced glycation endproducts// J. Neural. Transm.- 2004.- Vol.111.- P.441-447.
8. Shandra A.A., Godlevsky L.S. Pentylentetrazol-induced kindling as a model of absence and convulsive forms of epilepsy In: Kindling 6 (Corocran M.E. and Moshe S.L., eds.)// New York: Springer.-2005.-P.49-59.
9. Shouse M.N., R..J. Stabaa, S.F. Saquiba, P.R. Farbera Long-lasting effects of feline amygdala kindling on monoamines, seizures and sleep// Brain Research.-2001.- Vol.892.- P. 147-165.

УДК: 616.24-007.271-085.835.5:612.017.2

С.В.Коваленко

НЕБУЛАЙЗЕРНА ХРОНОТЕРАПІЯ ПРЕПАРАТОМ БЕРОДУАЛ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ОБСТРУКТИВНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬКафедра внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб (зав. – проф. М.Ю. Коломосць)
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

Резюме. У статті розглядаються результати проведеної за допомогою небулайзера хронотерапії комбінованим бронхолітиком Беродуал хворих на хронічні обструктивні захворювання легень (ХОЗЛ) за допомо-

гою комп'ютерного аналізу кривої «потік-об'єм» та даних пікфлоуметрії.

Ключові слова: небулайзер, беродуал, хронотерапія, бронхіальна обструкція.

Вступ. Базисною терапією лікування хворих на ХОЗЛ є обов'язкове застосування бронходилатуючих препаратів, а саме інгаляційних β_2 -агоністів пролонгованої дії та М-холінолітиків, основний спосіб введення яких – інгаляції медичних аерозолів.

Будь-яка інгаляційна техніка призначена для доставки лікарського засобу в дихальні шляхи. Одним із основних параметрів ефективності інгаляційного пристрою є така величина, як депозиція (тобто відкладання) препарату в дихальних шляхах. Легенева депозиція препаратів при застосуванні різних систем доставки варіює в межах від 4 до 60% від вимірної дози. Існує чітка залежність між легеневою депозицією та клінічним ефектом препарату. Для бронхорозширювальних препаратів така залежність лінійна. Так, при дослідженні клінічної ефективності небулайзерної системи доставки RespiMat показано, що інгаляційна система, що забезпечує 4-кратний приріст легеневої депозиції препарату в порівнянні із дозованим інгалятором, дозволяє зменшити дозу препарату беродуал приблизно в 4 рази [3]. Основні переваги небулайзерної терапії у порівнянні із дозованими інгаляторами – безперервна подача лікарського аерозолу з дрібнодисперсними частками, відсутність потреби в координації рухів, що особливо важливо для людей літнього віку, можливість доставки високих доз препарату, відсутність вивільнення фреону.

У розробці методів лікування хворих на ХОЗЛ необхідно враховувати не тільки найбільш ефективний спосіб доставки лікарського засобу, але й найкращий час доби для інгаляцій бронходилататорів. Відомо, що важливу роль у механізмах бронхоспазму відіграють вегетативні, а саме, парасимпатичні впливи на бронхи [4]. Протягом доби тонус симпатичного та парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи закономірно змінюється [4,7]. Відомо, що у хворих на ХОЗЛ найбільші порушення бронхіальної прохідності спостерігаються переважно у вечірні, нічні та ранкові години доби, що пов'язано, насамперед із посиленням парасимпатичного впливу на тонус бронхів. Тому, для корекції порушень бронхіальної прохідності першою і базовою терапією у хворих є застосування М-холінолітиків [5,6]. Суттєво підвищити ефективність лікування можливо, застосовуючи хронотерапевтичний

підхід, що ґрунтується на знаннях добових ритмів бронхіальної прохідності та вегетативного тону хворих. На сьогодні хронотерапевтичні схеми лікування отримують все більше визнання, ефект від їх застосування є суттєвим у порівнянні з традиційними методами лікування.

Мета дослідження. Провести порівняльну оцінку ефективності застосування препарату Беродуал (β_2 -агоніст в 1 дозі – 120 мкг салбутамолу сульфату + М-холінолітик іпратропіума бромід в 1 дозі) у вигляді дозованого інгалятора та препарату Беродуал у вигляді розчину для інгаляцій через небулайзер на бронхіальну прохідність у хворих на ХОЗЛ залежно від добового режиму введення препарату.

Матеріал і методи. Обстеження проводили протягом стаціонарного лікування 24 хворих на ХОЗЛ у віці 55-70 років у період згасання загострення. Діагноз встановлювали за загальноприйнятими критеріями, об'єм форсованого видиху за 1с ОФВ1 – не менше 55% від належних величин [5]. Вентиляційну функцію зовнішнього дихання (ФЗД), досліджували шляхом проведення комп'ютерної спірографії з аналізом кривої «потік-об'єм», визначення динаміки показників бронхіальної прохідності, а саме – ОФВ1 на початку та через 14 днів лікування [2]. Дослідження проводили на спірографі "Pneumoscope" (E. Jaeger, Німеччина) на базі обласного медичного діагностичного центру. Для оцінки добових коливань бронхіальної прохідності визначали пікову об'ємну швидкість видиху (ПОШвид) погодинно з 8 год до 22 год у кожного пацієнта протягом тижня, вираховували належну величину для кожного хворого за допомогою таблиць. Визначали ПОШвид після проведених інгаляцій за допомогою пікфлоуметра фірми "Boeringer Ingelheim".

Вивчали ефективність терапії бронхіальної обструкції інгаляційним та розчинним Беродуалом (фірми "Boeringer Ingelheim") при призначенні препарату за схемою: по 2 інгаляції 2 рази на добу (о 8 та 20 год) за допомогою дозованого балончика та по 20 крапель на прийом через небулайзер "Omron" з 2 мл фізіологічного розчину о 8 та о 20 год відповідно.

При індивідуальному хронотерапевтичному підході препарат Беродуал призначався в періоди максимального зниження ПОШвид. Ефектив-

Таблиця

Динаміка показників об'єму форсованого видиху за 1 с та пікової об'ємної швидкості видиху у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень у динаміці лікування ($M \pm m$)

Показник	Хворі на ХОЗЛ I групи (n=13)			Хворі на ХОЗЛ II групи (n=11)		
	До лікування	Після лікування	p	До лікування	Після лікування	p
Об'єм форсованого видиху за 1 с (л) у % від належних	63,23	66,57	>0,05	62,12	71,77	<0,05
Пікова об'ємна швидкість видиху в % від належних	48,12	55,22	<0,05	48,12	59,44	<0,05

ність терапії оцінювали за зміною середньодобової ПОШвид.

Цифровий матеріал обробляли статистичним методом за допомогою комп'ютерних програм.

Результати дослідження та їх обговорення.

Результати дослідження показали, що у хворих на ХОЗЛ суттєво знижені середньодобові рівні бронхіальної прохідності, особливо істотне гальмування ПОШвид спостерігається у хворих у вечірні, нічні та ранкові години. Зниження ПОШвид вираховували у відсотках щодо належних для кожного хворого величин за допомогою таблиці, враховуючи вік, зріст та масу тіла. За результатами наших досліджень зниження величини ПОШвид в середньому склало 48% від належних у денний час доби, коли бронхіальна прохідність у хворих найвища. Добові коливання ПОШвид вираховували згідно інструкцій GINA [1,3]. Для визначення значення коливання ПОШвид брали тижневі вимірювання ПОШвид, визначали їх найменше і найбільше значення і коливання обчислювали за формулою:

$$K = \left(\frac{\text{найбільше ПОШвид} - \text{найменше ПОШвид}}{\text{найбільше ПОШвид}} \right) \times 100\%$$

де K – величина коливання ПОШвид. У хворих на ХОЗЛ величина K не перевищувала 10-15%, тобто бронхіальна обструкція мала характер частково зворотної, проте піки або так, звані "провали" ПОШвид за даними щоденного моніторингу спостерігались у хворих, перш за все, в ранкові години та, дещо менші, у вечірні, а найкраща бронхіальна прохідність спостерігалась у період із 15 до 17 год.

Відомо, що тонус бронхів контролюється вегетативною нервовою системою, при цьому парасимпатичний контроль є домінуючим. За даними літератури у хворих на ХОЗЛ спостерігається вірогідна кореляція підвищення тону парасимпатичної нервової системи з порушенням бронхіальної прохідності протягом доби. У порівнянні із здоровими людьми відповідного віку, у хворих на ХОЗЛ, старших за 55 років, вірогідно вище тонус вагуса у вечірній та в нічний час [4]. Виходячи із цього, хворим призначали Беродуал за схемами: I група хворих отримувала препарат у вигляді дозованого інгалятора по 2 інгаляції 2 рази на добу о 8 та о 20 год, II група хворих отримувала Беродуал у розчині для інгаляцій через небулайзер о 8 та о 20 год.

За результатами наших досліджень застосування індивідуального хронотерапевтичного підходу для лікування бронхіальної обструкції у хворих на ХОЗЛ препаратом Беродуал (застосування препарату у відповідності з індивідуальним добовим ритмом бронхіальної прохідності) суттєво підвищувало ефективність препарату, особливо при застосуванні Беродуалу у розчині для інгаляцій через небулайзер.

Хворі II групи відзначали зменшення задухи на 3-5 добу лікування у порівнянні із 6-8 добою у хворих I групи.

Добова динаміка ПОШвид у хворих на ХОЗЛ II групи зростала на порядок швидше у порівнянні із хворими I групи. ПОШвид у хворих II групи після лікування зростала у порівнянні із хворими I групи на 4,2% більше ($p < 0,05$), (табл).

При дослідженні вентиляційної ФЗД встановлено, що ОФВ₁ у хворих II групи зростав після проведеного 14-денного лікування на 9,5% у порівнянні із показниками до лікування, що на 5,2% більше ніж у хворих I групи ($< 0,05$) (табл).

Таким чином, отримані нами дані свідчать про підвищення ефективності лікування бронхіальної обструкції у хворих на ХОЗЛ при застосуванні індивідуального хронотерапевтичного підходу, найбільш суттєво при інгаляції препарату через небулайзер. Доступність пікфлометра та простота його застосування для оцінки добових ритмів бронхіальної прохідності дозволяють рекомендувати метод індивідуальної хронотерапії бронхіальної обструкції для впровадження в широку практику.

Висновки

1. Комбінований препарат Беродуал є ефективним бронходилататором у хворих на ХОЗЛ.

2. Застосування небулайзерної терапії препаратом Беродуал з використанням індивідуального хронотерапевтичного підходу значно підвищує ефективність терапії бронхіальної обструкції у хворих на ХОЗЛ.

Перспективи подальших досліджень. Доцільним вбачається, продовження подальших досліджень з питання хронотерапії хронічних обструктивних захворювань легень з урахування добових коливань бронхіального опору та чутливості β_2 -адренорецепторів до β_2 -агоністів. Доцільним видається впровадження широкого засто-

сування пікфлоуметричного дослідження для всіх пацієнтів із бронхіальною обструкцією та широке впровадження небулайзерної терапії у пульмонологічних стаціонарах.

Література

1. Глобальная инициатива по ХОЗЛ // Астма.- 2002.- Т.3, № 4. – С. 66 – 83.
2. Баранов В.Л., Куренкова И.Г., Казанцев В.А., Харитонов М.А. Исследование функции внешнего дыхания. – Спб.: ЭЛБИ-СПб, 2002. – 302 с.
3. Коломоєць М.Ю., Коваленко С.В., Кізлик С.В. Клінічне значення комп'ютерної спірографії / Навч. посібник. – Чернівці: БДМУ, 2005. – 105 с.
4. Коркушко О.В., Писарук А.В., Чеботарев Н.Д. Связь суточных ритмов бронхиальной проходимости с колебаниями вегетативного тонуса у здоровых и больных хроническим обструк-
5. тивным бронхитом пожилого возраста // Укр. пульмонолог. журнал. – 1999. - №3. – С. 75-77.
6. Наказ МОЗ України № 499 від 28.10.2003 р. “Про затвердження інструкцій щодо надання допомоги хворим на туберкульоз та неспецифічні захворювання легень”.
7. Феценко Ю.І. Новые подходы в лечении и диагностике хронических обструктивных бронхитов // Укр. пульмонолог. журн.- 2003.- №1.- С.5-11.
8. Чеботарев Н.Д., Писарук А.В., Асанов Э.О. Хронотерапия препаратом Атровент больных пожилого возраста с хроническим обструктивным бронхитом // Укр. пульмон. журнал. – 2002. - №1. – С.23-25.
9. Goldberg J., Freund E., Beckers B., Hinzmann R. Improved delivery of fenoterol plus ipratropium bromide using Respimat (compared with conventional metered dose inhaler) // Eur Respir J. - 2001. - № 17. – P. 225– 232.

NEBULIZER CHRONOTHERAPY OF PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE WITH BERODUAL PREPARATION

S.V.Kovalenko

Abstract. The results of nebulizer chronotherapy of patients with chronic obstructive lung disease (COLD) held by combined bronholitics Berodual with computer analysis of “stream-volume” curve and picfloumetry data are considered in the article.

Key words: nebulizer, Berodual, chronotherapy, bronchial, obstructive.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №4.- P.67-69

Надійшла до редакції 19.06.2006 року

УДК 616.12-008.331.1-072.7-079.2

Т.В.Колесник

ОСОБЕННОСТИ ХРОНОБИОЛОГИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТЕНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Кафедра госпитальной терапии №2 (зав. – акад. АМН Украины, проф. Г.В.Дзяк)
Днепропетровской государственной медицинской академии

Резюме. Изложены результаты изучения хронобиологической структуры артериального давления по данным суточного мониторирования АД у 311 больных гипертонической болезнью II ст. с разной степенью повышения АД. Представлен анализ показателей суточ-

ного мониторирования в зависимости от наличия и характера десинхроноза АД.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, суточное мониторирование АД, циркадный ритм, десинхроноз, хронобиологическая структура АД.

Введение. Артериальная гипертензия (АГ) – одно из наиболее распространенных заболеваний, сегодня ею страдают около 1 млрд. человек в мире. Для лиц 40-70 лет увеличение артериального давления (АД) в диапазоне от 115/75 до 185/115 мм рт.ст. на каждые 20/10 мм рт.ст. удваивает риск сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Взаимосвязь уровня АД и риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) линейна, постоянна и независима от других факторов риска [5]. Необходимость настойчивого претворения в жизнь массовой стратегии, направленной на сни-

жение уровня (АД) в общей популяции, сегодня очевидна.

Артериальное давление – один из важнейших критериев деятельности сердечно-сосудистой системы, и как другие физиологические показатели организма изменяется в течение суток и имеет свой биоритм. В данное время общепризнано, что ритмичность биологических процессов является фундаментальным свойством живой материи и составляет сущность организации жизни [2,3,4].

Использование автоматизированных систем суточного мониторинга АД (СМАД) в наши дни позволило подтвердить неоднозначность изменений и выявить некоторые закономерности колебаний АД в течение суток. Периодичность колебаний уровня АД в норме имеет вид двухфазной кривой с наибольшими значениями днем и отчетливым снижением АД в период сна, причем некоторое снижение кровяного давления наблюдается уже до начала сна, а незначительный подъем происходит еще до пробуждения [6].

Хронобиологическая регуляция АД достаточно сложна, в ней участвуют биологические ритмы различных структур организма, включая центральную и вегетативную нервную системы, сердце, сосуды, гормоны, циклические изменения чувствительности баро- и хеморецепторов сосудов, α - и β - рецепторов сердечно-сосудистой системы [7].

Выраженность циркадианного ритма АД оценивают по степени ночного снижения (СНС АД). Степень ночного снижения АД отражает функционирование сложной системы многоуровневой хронобиологической регуляции АД.

Риск развития осложнений АГ – инфаркта миокарда, инсульта и смертности от ССЗ – непосредственно зависит от колебаний суточной активности биологических систем организма. Одной из важных хронобиологических (изменяющихся во времени) детерминант поражения органов-мишеней является циркадный ритм АД.

Для человека суточные или циркадианские ритмы имеют такое же фундаментальное значение, как и генетический код. Обязательным условием для нормального существования организма является временное согласование всех физиологических процессов (синхронизация), в то время как нарушение согласованности биологических ритмов (десинхроноз) снижает сопротивляемость организма к различным неблагоприятным воздействиям внешней среды. По мнению Б. Алякринского (1985), десинхроноз сопровождает любое заболевание, причем нередко обнаруживается еще до появления выраженных симптомов болезни. Степень проявления десинхроноза соответствует тяжести течения болезни, поэтому по состоянию суточных ритмов жизненных функций можно судить об активности и стадии патологического процесса.

Большое количество наблюдений до и после 90-ых годов подтверждает, что как систолическое АД, так и диастолическое являются независимыми факторами риска возникновения инсульта и коронарных событий. Однако, остается не решенным вопрос о том, какой вклад вносит десинхронное повышение систолического и диастолического АД в прогрессирование заболевания, и как влияет на риск развития сердечно-сосудистых осложнений АГ. Выработка стратегии индивидуальной диагностики, выбор ранних маркеров прогрессирования болезни и прогнози-

рование течения заболевания с учетом всех факторов риска – наиболее сложная задача в клинике внутренних болезней. С внедрением в практику прогрессивных диагностических методов и технологий эта задача значительно упрощается, так как у клинициста появляются дополнительные возможности более углубленного изучения болезни.

Цель исследования. Изучить особенности хронобиологической структуры и характер десинхроноза АД у больных ГБ II ст. в зависимости от степени повышения АД.

Материал и методы. В исследование были включены 311 больных страдающих ГБ II ст. с разной степенью повышения уровня АД. Средний возраст больных с «мягкой» АГ составил $47,73 \pm 0,95$ лет, он был достоверно меньше, чем в группе с «умеренной» и «тяжелой» АГ ($51,83 \pm 0,94$ и $52,87 \pm 1,04$ лет соответственно). Длительность болезни достоверно отличалась между пациентами 1-ой и 3-ей; 2-ой и 3-ей степенью повышения АД ($6,75 \pm 0,52$; $8,19 \pm 0,71$; $11,29 \pm 1,06$ лет соответственно по степени АГ).

Всем пациентам проведено СМАД. Определяли стандартные показатели – среднесуточный, среднедневной и средненочной уровень АД, показатели «нагрузки давлением». Хронобиологическая структура АД изучалась по циркадному ритму АД - степени ночного снижения систолического и диастолического АД. Дополнительные показатели десинхроноза АД включали индекс равномерности ночной и дневной гипертензии по систолическому и диастолическому АД (ИРГ САД и ИРГ ДАД) и индекс преобладания систолической или диастолической артериальной гипертензии (ИПГ) за сутки, в дневные часы, ночью и в ранние утренние часы.

Равномерным повышением АД в течение суток считалось при ИРГ от -100 до +100 мм рт.ст/ч., при значениях менее -100 мм рт.ст/ч. – преобладал ночной вариант АГ, при значениях ИРГ более 100 мм рт. ст/ч – доминировала дневная гипертензия.

Равномерной систоло-диастолической АГ считалась при ИПГ (определенной как разность индексов площадей гипертензии) от -150 до 150 мм рт.ст/ч. Преобладание систолической или диастолической АГ в разные временные промежутки суток считалось при превышении ИПГ более 150 или менее -150 мм рт. ст/ч соответственно.

Результаты исследования и их обсуждение. При анализе показателей СМАД в зависимости от степени повышения АД (табл. 1) выявлена достоверная разница в степени ночного снижения АД. С ростом уровня АД прослеживается четкая закономерность уменьшения СНС САД и ДАД, а при «тяжелой» АГ регистрируется нарушение циркадного ритма систолического АД. Аналогичная картина прослеживается по ИРГ, причем при «мягкой» степени повышения АД регистрируется равномерная гипертензия в течение суток как по САД, так и по ДАД, а с увеличением уровня АД

(особенно САД) происходит смещение в сторону преобладания ночной гипертензии.

У больных с «мягкой» АГ зарегистрирована равномерная систоло-диастолическая АГ за сутки, в дневной и ночной периоды. При «умеренной» степени повышения АД преобладание систолической АГ достоверно выше, при «тяжелой» АГ – самая высокая степень преобладания систолической гипертензии во все анализируемые временные интервалы.

Ранний утренний период считается наиболее неблагоприятным временем суток, когда резко повышается риск развития сердечно-сосудистых катастроф. Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что в этот период времени нарушение синхронности в повышении АД достигает максимума у всех пациентов.

Анализ синхронности колебаний уровня АД днем и ночью внутри каждой из степеней АГ показал неоднозначность изменений, в связи с чем

все 311 больных ГБ II ст. были разделены на три группы в зависимости от ИПГ. Процентное распределение пациентов по характеру десинхроноза АД представлено на рисунке. Первую группу составили 86 пациентов с равномерной систоло-диастолической АГ и синхронным повышением АД днем и ночью, из них 68 больных были с «мягкой» АГ, у 17 – «умеренная» степень АГ и только у 1 пациента была «тяжелая» АГ. Вторая группа (А и Б) – пациенты с десинхронным повышением АД днем и ночью. В группу 2А вошли 29 больных (17, 11 и 1 соответственно по степеням АГ) с преобладанием систолической АГ днем и равномерной систоло-диастолической ночью. Группу 2Б составили 58 больных с систоло-диастолической АГ днем и преобладанием систолической АГ ночью (37, 18 и 3 соответственно по степеням АГ). Третью группу составили 138 пациентов с синхронным доминированием систолической АГ днем и ночью (16, 64 и 58 соответственно

Таблица 1

Уровень и хронобиологическая структура артериального давления в зависимости от степени артериальной гипертензии (M±m)

Параметр	«мягкая» АГ - 1ст (n = 138)	«умеренная» АГ -2 ст (n = 110)	«тяжелая» АГ -3 ст (n = 63)	Достоверность различий		
				1 ст - 2 ст	1 ст - 3 ст	2 ст - 3 ст
САД сут.	136,56±0,51	149,52±0,77	175,88±1,42	p< 0,00001	p< 0,00001	p< 0,00001
ДАД сут.	82,08±0,55	89,6±0,72	101,29±1,34	p< 0,00001	p< 0,00001	p< 0,00001
СНС САД	13,73±0,56	12,09±0,75	8,71±0,98	p< 0,05	p< 0,00001	p< 0,005
СНС ДАД	18,36±0,64	16,48±0,82	12,74±0,92	p< 0,05	p< 0,00001	p< 0,005
ИПАГ за сутки	106,08±7,33	248,88±14,5	632,21±33,13	p< 0,00001	p< 0,00001	p< 0,00001
ИПАГ днем	89,95±7,55	215,24±13,52	577,73±32,85	p< 0,00001	p< 0,00001	p< 0,00001
ИПАГ ночью	142,38±11,05	321,12±21,33	755,84±40,3	p< 0,00001	p< 0,00001	p< 0,00001
ИПАГ утр. часы	256,04±12,8	402,43±20,56	774,78±40,08	p< 0,00001	p< 0,00001	p< 0,00001
ИРГ САД	-1,64±12,96	-23,83±24,71	-94,42±42,68	p< 0,05	p< 0,05	p> 0,05
ИРГ ДАД	50,8±5,55	82,05±12,49	83,7±22,82	p= 0,01159	p> 0,05	p> 0,05

Таблица 2

Показатели суточного мониторинга в зависимости от характера десинхроноза артериального давления.

Параметр	Группа 1 (n=86)	Группа 2А (n=29)	Группа 2Б (n=58)	Группа 3 (n=138)	Достоверность различий между группами (p)					
					1-2А	1-2Б	1-3	2А-2Б	2А-3	2Б-3
САД ср. день	142,74 ±0,82	149,59 ±0,94	146,33 ±1,07	164,98 ±1,33	<0,001	<0,005	<0,001	<0,01	<0,001	<0,001
САД ср. ночь	119,2 ±0,82	117,03 ±1,07	133,11 ±0,98	148,48 ±1,26	>0,05	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
ДАД ср. день	90,79 ±0,96	86,63 ±1,34	92,2 ±1,31	97,35 ±1,07	<0,005	> 0,05	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
ДАД ср. ночь	71,76 ±0,93	65,09 ±1,22	78,55 ±1,19	83,79 ±0,98	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,005
СНС САД	16,42 ±0,5	21,73 ±0,72	8,89 ±0,69	9,82 ±0,59	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05
СНС ДАД	20,88 ±0,68	24,81 ±0,98	14,59 ±0,91	13,73 ±0,65	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05
ИРГ САД	71,49 ±11,87	218,96 ±20,31	106,31 ±20,18	-67,73 ±22,56	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05
ИРГ ДАД	93,77 ±10,18	82,7 ±15,91	65,32 ±14,39	69,5 ±12,02	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ИПГ день	41,05 ±6,65	209,94 ±12,66	69,61 ±6,78	367,12 ±15,73	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
ИПГ ночь	63,33 ±4,91	73,68 ±8,74	241,23 ±10,81	504,35 ±18,66	>0,05	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
ИПГ сутки	47,71 ±5,39	168,77 ±10,21	121,63 ±6,04	410,66 ±15,06	<0,001	<0,001	<0,001	<0,007	<0,001	<0,001

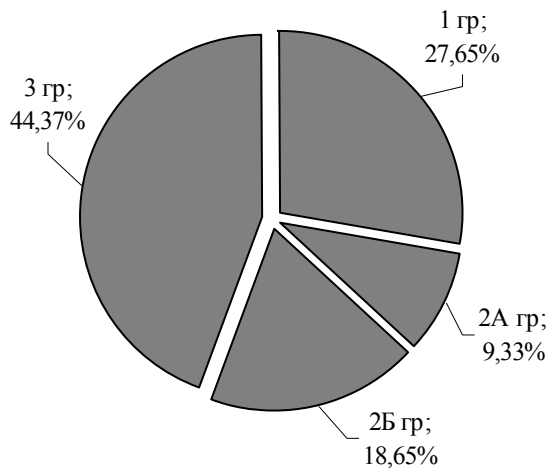


Рис. Распределение больных в зависимости от характера десинхроноза АД

по степеням АГ). Таким образом, синхронное повышение АД днем и ночью характерно преимущественно для больных с «мягкой АГ», десинхронное преобладание повышения САД или ДАД появляется преимущественно при «умеренной» и «тяжелой» степени АГ. Синхронное преобладание систолической АГ днем и ночью доминирует среди пациентов с «тяжелой» АГ.

Анализ показателей СМАД в зависимости от характера и степени десинхроноза АД выявил, что уровень САД и ДАД днем и ночью был наибольшим в 3 группе, что объяснимо наибольшим присутствием в этой группе пациентов с «тяжелой» АГ (табл.2).

В группе синхронного подъема АД в течение суток отмечается физиологический циркадный ритм АД, в группе десинхроноза 2А – чрезмерное снижение ДАД ночью, в группе десинхроноза 2Б – недостаточное снижение САД и физиологическое снижение ДАД ночью, аналогичная картина наблюдается в группе пациентов с синхронным преобладанием систолической гипертензии днем и ночью.

Выводы

1.«Мягкая» АГ характеризуется равномерным и синхронным повышением САД и ДАД в

PECULIARITIES OF THE CHRONOBIOLOGICAL STRUCTURE OF ARTERIAL PRESSURE IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION

T.V.Kolesnik

Abstract. The results of studying the chronobiological structure of arterial pressure (AP) based on the findings of diurnal monitoring of AP in 311 patients with essential hypertension of II stage with a various degree of an AP elevation have been expounded. An analysis of AP monitoring data depending on the presence and character of AP desynchronization, is presented.

Key words: arterial hypertension, blood pressure monitoring, circadian rhythm, desynchronize, chronobiologic structure.

Dnipropetrovsk State Medical Academy (Dnipropetrovsk)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №4.- P.69-72

Надійшла до редакції 29.05.2006 року

течение суток. С увеличением уровня АД наблюдается преобладание ночной гипертензии и десинхронизация между подъемом САД и ДАД в дневной и ночной периоды суток с преобладанием повышения систолического АД.

2.У пациентов с десинхронным подъемом САД и ДАД наблюдается сочетание нормальной степени снижения АД ночью и патологических вариантов циркадного ритма, что необходимо учитывать при назначении комбинированной антигипертензивной терапии.

3.В ранние утренние часы зарегистрировано максимальное нарушение синхронности в повышении АД у пациентов всех степеней АГ.

4.При выработке стратегии индивидуальной антигипертензивной терапии наряду с уровнем АД и факторами риска ССЗ, необходимо учитывать наличие десинхроноза АД.

Литература:

1. European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. Guidelines Committee // Journal of Hypertension. – 2003. – № 21. – P. 1011-1053.
2. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. Хронобиология и хрономедицина. - М.: Триада Х, 2000. – 488 с.
3. Заславская Р.М. Хронодиагностика и хронотерапия сердечно-сосудистых заболеваний. - М.: Медицина, 1993. – 397 с.
4. Зидермане А.А. Некоторые вопросы хронобиологии и хрономедицины. - Рига: Зинатне, 1988. – 114 с.
5. Gordon T, Kannel WB Drinking and its relation to smoking, BP, blood lipids, and uric acid The Framingham Study // Arch. Intern. Med. – 1983. – Vol. 143. – P. 1366-1374.
6. Coats A.J.S., Radaeli A., Clark S.J. et al. The influence of ambulatory blood pressure monitoring on the design and interpretation of trials in hypertension // J. Hypertens. – 1992. – Vol.10. – P.385-391.

УДК 612.233-073.584:621.735.826

О.М.Комлевой, М.М.Чеснокова

ДОБОВІ ЗМІНИ СКЛАДУ КОНДЕНСАТУ ВОЛОГИ ВИДИХУВАНОВОГО ПОВІТРЯ В ЮНАКІВ ТА ДІВЧАТ ОТРИМАНІ ЗА ДОПОМОГОЮ МЕТОДУ ЛАЗЕРНОЇ КОРЕЛЯЦІЙНОЇ СПЕКТРОСКОПІЇ

Кафедра клінічної імунології, генетики та медичної біології (зав. - проф. Ю.І.Бажора)
Одеського державного медичного університету

Резюме. За допомогою методу лазерної кореляційної спектроскопії виявлено зміни складу конденсату вологи видихуваного повітря впродовж доби. Денна дихальна функція проходить на тлі переваги процесів розпаду над проліферативними. В юнаків впродовж доби зростає більш ніж у 2 рази внесок змішаних ЛК-

спектрів, у дівчат – спрямованих до розпаду. Метод дозволяє диференціювати процеси, що відбуваються в дихальній системі.

Ключові слова: конденсат вологи видихуваного повітря, лазерна кореляційна спектроскопія, добові зміни.

Вступ. Функціональна достатність дихальної системи помітно залежить від стану клітинного гомеостазу бронхо-альвеолярних шляхів. Як і клітини інших епітеліальних тканин, клітини бронхо-альвеолярних шляхів постійно знаходяться в різноманітних станах: частково відмирають (деструктивні процеси), поновлюються (проліферативні процеси), зберігають високу обмінну активність (метаболичні процеси). Кожний із цих процесів супроводжується виходом у міжклітинний простір різних за розміром біосубстратів: найбільш низькомолекулярних при деструктивних процесах, відносно середньо-молекулярних при активному метаболізмі і високомолекулярних при активній проліферації [1]. У конденсаті вологи видихуваного повітря (КВВП) знаходяться різноманітні біологічні частки та молекули білкової природи, що потрапляють до його складу під час виходу повітря з легенів. Лазерна кореляційна спектроскопія (ЛКС) є простим та інформативним методом, який дозволяє реєструвати субфракційний склад різноманітних біологічних речовин, у тому числі склад КВВП. Залежно від процесів, що відбуваються в клітинах епітелію, у КВВП можливе знаходження біосубстратів різних груп, наявність та характеристика цих часток дозволяє оцінити стан гомеостазу легенів та дихальних шляхів.

Мета дослідження. Вивчити склад конденсату видихуваного повітря бронхо-альвеолярних шляхів в юнаків та дівчат впродовж доби для оцінки добових змін стану тканинного гомеостазу легенів і дихальних шляхів, як критерій диференційної діагностики нормального та патологічних станів.

Матеріал і методи. Методикою ЛКС вивчено денну динаміку зсувів у ЛК-спектрах КВВП юнаків і дівчат 18-20 років (81 спостереження). Дана група не обтяжена верифікованими захворюваннями. Конденсат збирався за запропонованою нами методикою [1] ранком (8.00) і вдень (15.00). Дослідження матеріалу проводилося на базі лабораторії актуальних інфекцій Одеського державного медичного університету.

Результати дослідження та їх обговорення. Як видно на рисунку 1.А, ЛК-спектр КВВП, усеред-

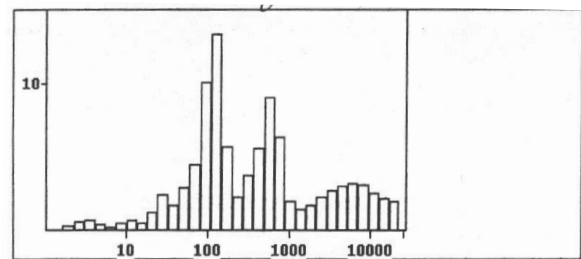


Рис. 1.А. Усереднений ЛК-спектр КВВП

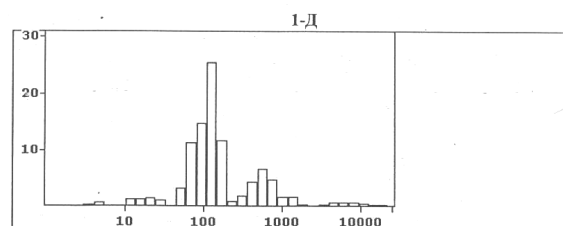
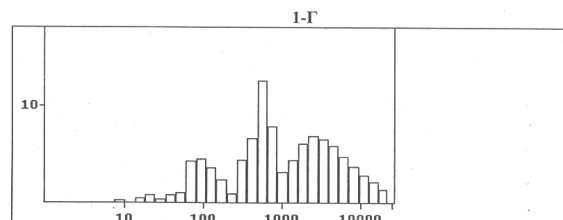
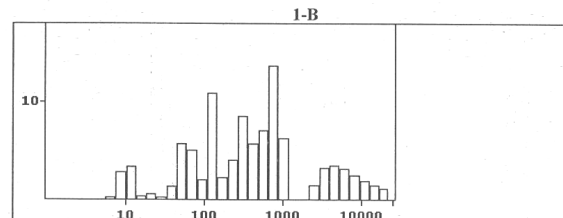
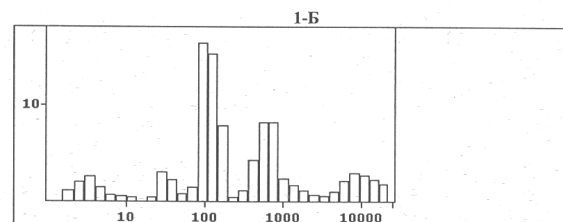


Рис. 1. Б, В, Г, Д. Гістограми ЛК-спектрів КВВП, усереднених за всіма спостереженнями вибірки

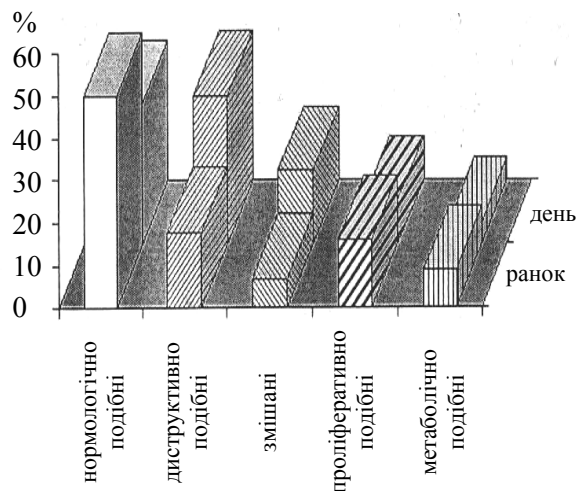


Рис. 2. Динаміка спрямованостей обмінних зрушень. По осі ординат – частота зустрічальності, %

реднений за всіма спостереженнями досліджуваної вибірки, представлений 3-ма фракціями: 1. Низькомолекулярна (гідродинамічний радіус біосубстратів складає від 1 до 100 нм); 2. Середньо-молекулярна (гідродинамічний радіус біосубстратів складає від 101 до 1000 нм) і 3. Високомолекулярна (гідродинамічний радіус складає від 1001 нм і вище). Оскільки вибірка складалася з дівчат і юнаків віком від 18 до 20 років (студенти медуніверситету), не обтяжених верифікованими патологіями, усереднений спектр по всій вибірці можна прийняти за вихідний нормологічно зв-

жений. Співвідношення всіх трьох мод у ньому близько до 1:1:1 (тобто, світлорозсіювальна ефективність кожної з мод становить близько 30%). Таким чином, при нормальній функції бронхо-альвеолярних шляхів реєструється внесок усіх трьох процесів, що супроводжують клітинний гомеостаз.

Можливі різні індивідуальні варіанти щодо наведеної узагальненої характеристики, і чим значніша їхня відмінність від приведеного розподілу, тим більш істотна функціональна напруга в системі регуляції бронхо-альвеолярних тканин. При тримодальному розподілі можливі чотири варіанти трансформацій, зображених на гістограмах (рис. 1 Б-Д):

1. Підвищується внесок низькомолекулярної субфракції (рис. 1.Б) – деструктивно-подібні зсуви;
2. Збільшується одночасно внесок низько- та високомолекулярних субфракцій (рис. 1.В)- змішані зсуви;
3. Зростає внесок високомолекулярної субфракції (рис. 1.Г) - проліферативно-подібні зсуви;
4. Підвищується внесок середньомолекулярної субфракції (рис. 1.Д) - метаболічно-подібні зсуви.

Апріорна функціональна зчепленість перерахованих трансформацій досить передбачувана: при деструктивно-подібному - переважають процеси дистрофії та апоптозу клітинних елементів;

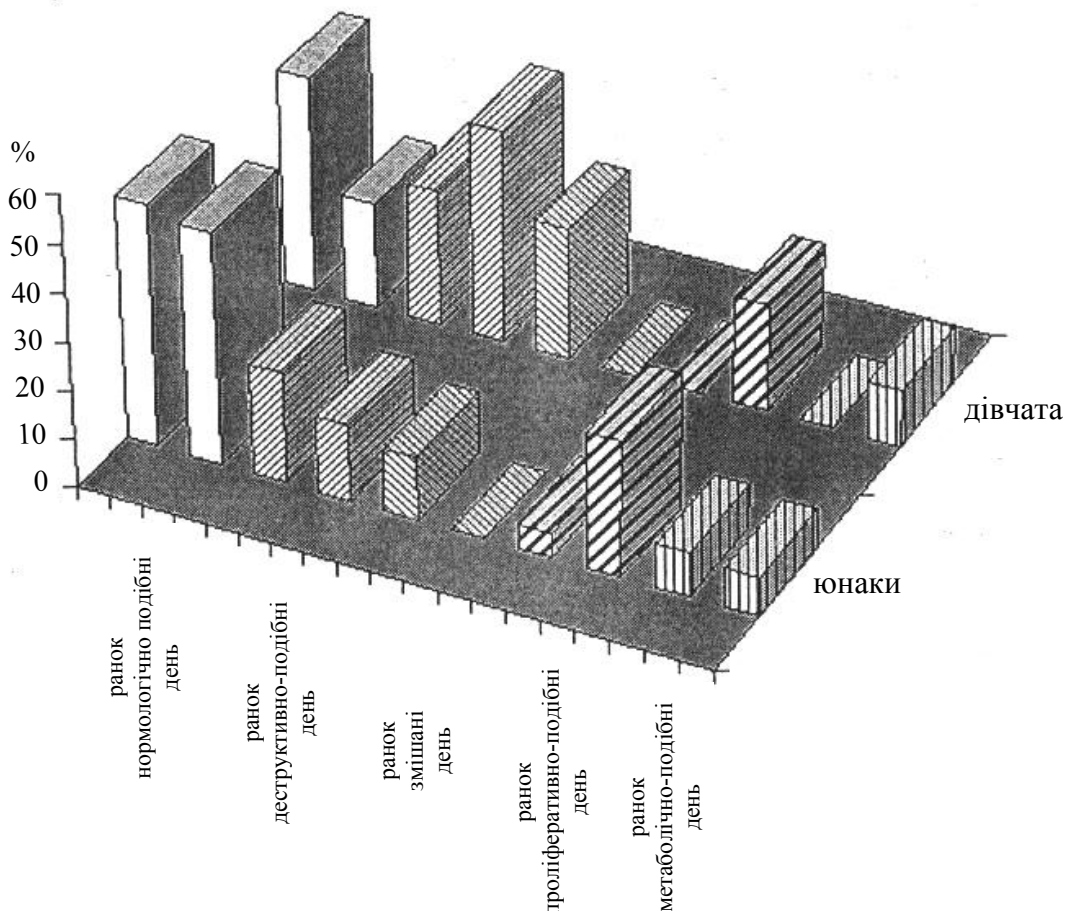


Рис. 3. Статеві розходження в динаміці обмінних зрушень. По осі ординат – частота зустрічальності, %

при метаболічно-подібному - зростає активація метаболізму в клітинах; при проліферативно-подібному - переважають процеси проліферації клітинних елементів; при змішаному – одночасно стимулюються деструктивні - і проліферативно-спрямовані процеси.

Використаний кластерний аналіз функціонально-зчеплених характеристик щодо кожного напрямку дозволяє уточнити ступінь зсуву - помірний або виражений. Таким чином, стає можливим визначити як функціонально-зчеплену спрямованість зрушення, так і ступінь зсуву.

При аналізі динаміки ЛКС- зсувів привертає увагу те, що з 8.00 до 15.00, по всій досліджуваній групі в цілому на 1/3 знижується частота зустрічальності гранично збалансованих станів. Так, за першу половину дня різко підвищується внесок деструктивних зсувів (у 2 рази) і зростає число змішаних зсувів (у 2,5 рази) при менш помітному зниженні проліферативно-спрямованих (у 1,5 рази) і незмінній частоті зустрічальності метаболічно-активованих станів. Іншими словами, активна денна дихальна функція проходить на тлі переваги деструктивних процесів над проліферативними.

Як впливає з рис. 3, в юнаків протягом денного дихального навантаження практично не змінюється внесок нормологічно-подібних ЛКС-спектрів. Серед дівчат при відносно однаковому вихідному рівні після денного навантаження частота нормологічно-подібних ЛКС-спектрів знижується більш ніж у 2 рази. При цьому в юнаків у динаміці в два рази зростає внесок змішаних ЛКС-спектрів, а в дівчат - деструктивно-спрямованих. Подібний результат підкреслює динамічну інформативність використовуваного підходу, на основі якого можна ідентифікувати неінвазивними підходами загальні механізми мобілізації тканинного гомеостазу бронхо-альвеолярних тканин у процесі дихальних навантажень.

DIURNAL CHANGES OF THE COMPOSITION OF EXHALED AIR CONDENSATE IN ADOLESCENT BOYS AND GIRLS OBTAINED BY MEANS OF THE METHOD OF LASER CORRELATION SPECTROSCOPY

A.N.Komlevoi, M.M.Chesnokova

Abstract. By means of the method of correlation spectroscopy, changes of the composition of exhaled air condensate were revealed during a 24 hour period. The daily respiratory function proceeds against a background of the prevalence of destructive processes over proliferative ones. The contribution of mixed LC spectra in adolescent boys increases more than 2 times during a 24-hour period, whereas in girls they tend to break down. The method makes it possible to differentiate processes that take place in the respiratory system.

Key words: exhaled air condensate, laser correlative spectroscopy, diurnal changes.

State Medical University (Odessa)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №4.- P.73-75

Надійшла до редакції 19.06.2006 року

Висновки

1. Денна дихальна функція в юнаків та дівчат упродовж дня з 8.00 до 15.00 проходить на тлі переваги деструктивних процесів над проліферативними.

2. В юнаків упродовж доби в динаміці збільшується більш ніж у два рази внесок змішаних ЛКС-спектрів, а в дівчат – деструктивно-подібних.

3. Добова динаміка показників КВВП може бути суттєвим фактором при диференційній діагностиці нормального та патологічних станів бронхо-альвеолярної системи.

Перспективи подальших досліджень. У подальшому триватиме вивчення динаміки КВВП упродовж року та відмінностей складу КВВП у людей різного віку. Особливості нормальних показників КВВП залежно від цих показників можуть бути суттєвими при аналізі нормального, патологічного та пограничних станів бронхо-легеневої системи.

Література

1. Молекулярно-генетические и биофизические методы исследования в медицине / Ред. Ю. И. Бажора, В. И. Кресюн, В. Н. Запорожан. – К.: Здоров'я, 1996 – 205 с.
2. Лисовая Н. А. Новый подход к лабораторной диагностике нарушенной гомеостаза и диагностические возможности лазерной корреляционной спектроскопии в детской нефрологии // Нефрология и диализ – 2001. – Т.3, №1. – С.31-43.
3. Лебедев А.Д., Левчук Ю.Н., Носкин В.А. Лазерная корреляционная спектроскопия в биологии. – К.: Наук. думка, 1987 – 256 с.
4. Комлевой О.М. Використання лазерної кореляційної спектроскопії при дослідженні конденсату видихуваного повітря // Міжнародна науково-практична конференція молодих учених «Вчені майбутнього» Одеса, 2002. - С. 32-36.

УДК 616.15-053.89:612.826.33:612.017.2

¹О.В.Коркушко, ¹В.Б.Шатило, ¹И.А.Антонюк-Щеглова, ²В.Х.Хавинсон, ¹Л.В.Магдич**ВЛИЯНИЕ КУРСОВОГО ВВЕДЕНИЯ ПЕПТИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ ЭПИФИЗА НА СУТОЧНЫЙ РИТМ КОНЦЕНТРАЦИИ МЕЛАТОНИНА В ПЛАЗМЕ КРОВИ У ЛЮДЕЙ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА**¹Институт геронтологии АМН Украины, Киев²Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН

Резюме. Целью работы было сопоставление эффектов введения пептидных препаратов эпифиза эпителиamina и эпителиалона на суточный ритм концентрации мелатонина в плазме крови у людей пожилого возраста.

Обследуемым 1-й группы (15 чел.) внутримышечно 1 раз в 3 суток в 10 ч утра вводили 10 мг эпителиamina. Курс состоял из пяти инъекций, курсовая доза – 50 мг. 2-ю группу составили 15 пожилых людей, которым внутримышечно ежедневно в 10 ч утра вводили тетрапептид эпителиалон в разовой дозе 10 мкг. Курс лечения состоял из десяти введений, курсовая доза – 0,1 мг. Контрольную группу составили 10 пожилых людей, которым в течение 10 суток ежедневно в 10 ч утра внутримышечно вводили 2 мл физиологического раствора (плацебо). До и после курсового введения эпителиamina, эпителиалона или плацебо радиоиммунным методом (наборы компании DPC, США) определяли концентрацию мелатонина в плазме в 9 ч утра, 15 ч дня, 21 ч вечера и 3 ч ночи.

В контрольной группе наблюдались незначительные изменения концентрации мелатонина. У пожилых

людей с относительно высоким исходным уровнем мелатонина в плазме *эпителиамин* достоверно уменьшал ночной пик мелатонина, тогда как у обследованных с низким уровнем гормона в плазме эпителиамин повышал концентрацию мелатонина ночью более чем в 2 раза ($P < 0,05$). При курсовом введении синтетического тетрапептида *эпителиалона*, в отличие от плацебо, концентрация мелатонина в плазме существенно повысилась не только в 3 ч ночи, но и в 21 ч вечера.

Таким образом, у людей пожилого возраста курсовое введение полипептидного препарата эпителиamina и синтетического тетрапептида эпителиалона приводит к повышению ночной секреции мелатонина. Однако эпителиалон оказывал эффект в значительно меньшей дозе, что свидетельствует о его более высокой биологической активности.

Ключевые слова: эпифиз, мелатонин, суточные ритмы, пептидные препараты.

Введение. Результаты наших предыдущих исследований свидетельствуют об участии мелатонина в обеспечении функций стареющего организма. Мелатонинообразующая функция эпифиза сохранена у пожилых людей с высокой физической и психомоторной работоспособностью, отчетливыми суточными ритмами сердечно-сосудистой системы, вегетативной регуляции, температуры тела, титра тимического сывороточного фактора [7]. В то же время, у пожилых людей с функциональной недостаточностью эпифиза снижена физическая и психомоторная работоспособность, нарушены суточные ритмы содержания мелатонина в плазме, артериального давления, вариабельности сердечного ритма и температуры тела. Кроме того, функциональный возраст сердечно-сосудистой системы у них значительно превышает календарный возраст, что свидетельствует об ускоренном варианте старения.

В связи с этим высказано предположение, что восстановление функционального состояния эпифиза до уровня людей молодого возраста является одним из перспективных направлений профилактики ускоренного старения и возраст-зависимой патологии.

В эксперименте на крысах и обезьянах отмечено, что полипептидный препарат эпифиза эпителиамин при курсовом введении повышает ночную выработку мелатонина и восстанавливает суточный ритм содержания гормона в сыворотке крови старых животных [2,3,5,6,11]. Аналогичный эффект достигнут у старых обезьян при курсовом введении синтетического тетрапептида

эпителиалона, сконструированного на основании анализа аминокислотного состава эпителиamina [5,6]. Ранее нами показано модулирующее влияние эпителиamina на мелатонинообразующую функцию эпифиза [8].

Настоящая работа выполнена с целью сравнения влияния эпителиamina и эпителиалона на суточный ритм концентрации мелатонина в плазме крови у людей пожилого возраста.

Материал и методы. Обследованы 40 добровольцев 60-74 лет, которые на основании клинического, лабораторного и инструментального обследования отнесены к категории практически здоровых людей. В период исследования они получали стандартное питание и находились на свободном режиме с обычным уровнем физической активности. Продолжительность ночного сна составляла 8 ч (22.30 - 6.30). Исследования проводились в зимне-весенний период года (декабрь - апрель).

Для изучения эффективности эпителиamina, эпителиалона и плацебо (физиологического раствора) обследованных распределили в три группы, равноценные по возрасту, полу и исходному функциональному состоянию. Обследуемым 1-й группы (15 чел.) внутримышечно 1 раз в 3 суток в 10 ч утра вводили эпителиамин в разовой дозе 10 мг. Курс лечения состоял из пяти введений препарата. Курсовая доза 50 мг. Целесообразность такой схемы обоснована результатами экспериментальных исследований: функциональное состояние пинеалоцитов повышалось в течение 24-48 ч после однократной инъекции, а затем

Таблица

**Концентрация мелатонина в плазме в разное время суток
до и после курсового введения эпیتالамина у людей пожилого возраста, нг/л**

Время суток	Период исследования	Подгруппа со сниженной функцией эпифиза (n=10)	Подгруппа с сохраненной функцией эпифиза (n=5)
09.00	до введения	5±1	15±6
	после введения	12±6	21±12
15.00	до введения	4±1	6±2
	после введения	5±1	7±1
21.00	до введения	15±3	66±21 #
	после введения	16±5	30±12
03.00	до введения	24±5	150±42 #
	после введения	59±13 *	75±37

Примечание. # $P < 0.05$ достоверное различие между подгруппами пожилых людей с сохраненной и сниженной функцией эпифиза. * $P < 0.05$ достоверное изменение по сравнению со значением показателя до введения эпیتالамина

постепенно снижалось к исходному уровню через 3 сут [4,9]. Оптимальное время для введения эпیتالамина выбрано учитывая результаты исследований Л.А. Бондаренко, которая показала, что повышение синтеза и секреции мелатонина происходит только в том случае, если эпیتالамин вводить в 10 ч утра [2,3].

2-ю группу составили 15 пожилых людей, которым внутримышечно ежедневно в 10 ч утра вводили синтетический тетрапептид эпیتالон в разовой дозе 10 мкг. Курс лечения состоял из десяти введений. Курсовая доза 0,1 мг. Такая схема введения эпیتالона была апробирована Н.Д. Гончаровой у обезьян – под влиянием препарата отмечено достоверное повышение концентрации мелатонина в плазме крови [5,6].

Контрольную группу составили 10 пожилых людей, которым в течение 10 суток ежедневно в 10 ч утра внутримышечно вводили 2 мл физиологического раствора (плацебо).

Методы. До и после курсового введения эпیتالамина, эпیتالона или плацебо исследовали суточный ритм концентрации мелатонина в плазме крови. Для получения проб крови катетеризировали поверхностную вену предплечья. В 9 ч утра, 15 ч дня, 21 ч вечера и 3 ч ночи производили заборы крови в количестве 5 мл (вечером и ночью - в условиях слабого красного освещения). Гепаринизированную кровь центрифугировали в течение 15 мин при скорости вращения 3000 об/мин, плазму переносили в пробирки, замораживали и хранили при температуре минус 20° С не более 3-х месяцев. Концентрацию мелатонина в плазме определяли радиоиммунным методом с использованием стандартных наборов компании "DPC" (США).

Результаты исследования и их обсуждение.

У обследованных контрольной группы через 2 нед после введения физиологического раствора наблюдались незначительные изменения концентрации мелатонина в плазме крови (рис.). При анализе индивидуальных суточных ритмов также не выявлено спонтанных изменений суточного

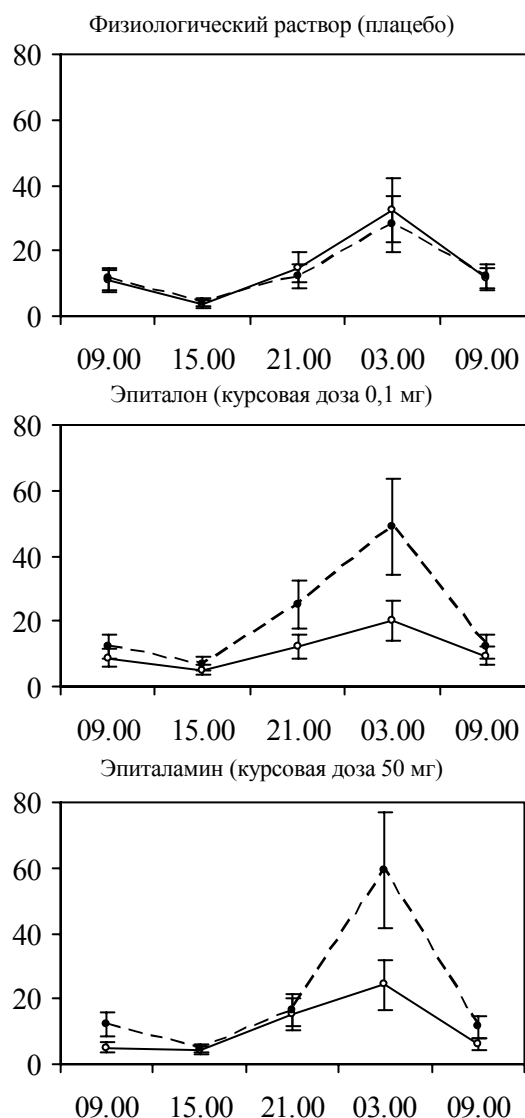


Рис. Влияние пептидных препаратов на суточный ритм концентрации мелатонина в плазме крови у пожилых людей со сниженной мелатонинообразующей функцией эпифиза

По оси абсцисс – время суток (часы), по оси ординат – концентрация мелатонина, нг/л. Непрерывная линия – до введения, пунктирная линия – после введения препаратов.

ритма мелатонинообразующей функции эпифиза под влиянием плацебо.

У пожилых людей эффект введения *эпителина* зависит от исходного уровня мелатонина в плазме крови (табл.).

У лиц с сохраненной функцией эпифиза эпителин достоверно уменьшает ночной пик мелатонина в плазме, тогда как у обследованных со сниженной мелатонинообразующей функцией эпифиза пептидный препарат существенно повышает концентрацию мелатонина ночью более чем в 2 раза ($P < 0,05$). Зависимость эффекта эпителина от исходного уровня мелатонина в плазме свидетельствует о его модулирующем влиянии на функциональное состояние эпифиза.

Эффект курсового введения *эпителина* отличался от влияния плацебо. Концентрация мелатонина в плазме существенно повышается как в 3 ч ночи, так и в 21 ч вечера (рис.). В использованных дозах эпителин и эпителин оказывают одинаково выраженное нормализующее влияние на ночной пик концентрации мелатонина в плазме. Однако сопоставимый эффект был получен нами при введении неодинаковых курсовых доз препаратов – 0,1 мг эпителина и 50 мг эпителина. Это характеризует эпителин как препарат с более высокой биологической активностью. Аналогичные результаты получены ранее в экспериментальных исследованиях В.Х. Хавинсона и В.Н.Анисимова [1,10]. Другой отличительной особенностью действия эпителина у пожилых является то, что концентрация мелатонина в плазме повышается не только ночью, но и в 21 ч вечера, совпадая с периодом начала физиологического подъема секреторной активности эпифиза.

Таким образом, у людей пожилого возраста курсовое введение полипептидного препарата эпителина и синтетического тетрапептида эпителина приводит к повышению ночной секреции мелатонина. Однако эпителин оказывал эффект в значительно меньшей дозе, что свидетельствует о его более высокой биологической активности.

Литература

1. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб: Наука, 2003. - 467 с.
2. Бондаренко Л.А. Значение взаимодействия факторов внутренней и внешней среды в регуляции функциональной активности пинеальной

ной железы: Автореф. дисс... докт. биол. наук: 14.01.14 (Институт эндокринологии и обмена веществ АМН Украины). К., 2003. - 36 с.

3. Бондаренко Л.А., Анисимов В.Н. Возрастные особенности влияния эпителина на метаболизм серотонина в шишковидной железе у крыс // Бюлл. эксперим. биол. и мед.- 1992.- N 2.- С.194-195.
4. Бутенко Г.М., Коркушко О.В., Лабунец И.Ф. и др. Влияние пептидного фактора эпифиза на возрастные изменения функций иммунной и эндокринной систем: клинико-экспериментальное исследование // Журнал АМН Украины.- 2002.- Т.8, N 3.- С.457-471.
5. Гончарова Н.Д., Хавинсон В.Х., Лапин Б.А. Регулирующее влияние эпителина на продукцию мелатонина и кортизола у старых обезьян // Бюлл. эксперим. биол. и мед.- 2001.- Т.131, N 4.- С.466-468.
6. Гончарова Н.Д., Венгерин А.А., Шмалий А.В., Хавинсон В.Х. Пептидная коррекция возрастных нарушений функции эпифиза у обезьян // Успехи геронтологии.- 2003.- Вып. 12.- С.121-127.
7. Коркушко О.В., Хавинсон В.Х., Шатило В.Б. и др. Суточные ритмы мелатонинообразующей функции эпифиза у людей пожилого возраста // Успехи геронтологии.- 2004.- Вып. 15.- С.70-75.
8. Коркушко О.В., Хавинсон В.Х., Шатило В.Б., Магдич Л.В. Влияние пептидного препарата эпителина на суточный ритм мелатонинообразующей функции эпифиза у людей пожилого возраста // Бюлл. эксперим. биол. и мед.- 2004.- Т.137, N 4.- С.441-443.
9. Лабунец И.Ф., Бутенко Г.М. Влияние биологически активных факторов эпифиза на функциональное состояние тимуса и иммунной системы у стареющих животных // Пробл. старения и долголетия.- 1992.- № 3.- С.280-285.
10. Хавинсон В.Х., Морозов В.Г. Пептиды эпифиза и тимуса в регуляции старения.- Санкт-Петербург: Фолиант, 2001.- С. 65-75.
11. Anisimov V.N., Bondarenko L.A., Khavinson V.Kh. Effect of pineal peptide preparation (epithalamin) on life span and pineal and serum melatonin level in old rats // Ann. N.Y. Acad. Sci.-1992.- V.673.- P.53-57.

THE EFFECT OF COURSE INTRODUCTION OF EPIPHYSEAL PEPTIDE PREPARATIONS ON THE CIRCADIAN RHYTHM OF THE BLOOD PLASMA MELATONIN CONCENTRATION IN ELDERLY SUBJECTS

O.V.Korkushko, V.B.Shatilo, I.A.Antonjuk-Shcheglova, L.V.Magdich, V.Kh.Khavinson

Abstract. Our previous investigations showed that the elderly people with pituitary gland dysfunction have lower indices of physical and psychomotor capacities as well as disturbed 24-hour rhythms of plasma melatonin concentrations, arterial pressure, cardiac rhythm variability and body temperature. Moreover, the functional age of cardiovascular system greatly exceeds the calendar age suggesting an accelerated aging.

In the present study we compared the effects of administration of pituitary gland peptide preparations, Epithalamin and Epitalon, on the 24-hour rhythm of plasma melatonin concentrations in elderly people.

Fifteen elderly subjects (1st group) were injected the Epithalamin (intramuscularly, 10 mg, once per 72 hours, at 10.00 a.m.). The course had 5 injections, with course dose 50 mg. Another fifteen elderly subjects (2nd group) were injected the

Tetrapeptide Epitalon (intramuscularly, single dose 10µg, at 10.00 a.m. daily). The course had 10 injections, with course dose 0.1 mg. The control group included 10 elderly subjects, who were injected a physiological solution (placebo) (intramuscularly, 2 ml, at 10.00 a.m. daily) for 10 days. Before and after course treatment with Epithalamine, Epitalon or placebo, the plasma melatonin concentration was measured at 9.00 a.m., 15.00 p.m., and 21.00 p.m. and at 3.00 o'clock at night.

In the control group there were insignificant changes in plasma melatonin concentrations. In elderly people with a relatively high basal plasma melatonin level, Epithalamine decreased but insignificantly the night peak melatonin concentration, while in study subjects with a low plasma hormone level it increased the melatonin concentration at night by more than 2 times ($P < 0.05$). With a course injection of the synthetic Tetrapeptide Epitalon (contrary to placebo), plasma melatonin concentration was significantly increased not only at 3.00 hour of the night but also at 21.00 hour in the evening.

In conclusion, a course treatment (injection) with polypeptide drug Epithalamine and synthetic drug Tetrapeptide Epitalon led to an increased nocturnal melatonin secretion in elderly people. However, this effect was attained with a significantly lower dose of Epitalon, thus evidencing for its higher biological activity.

Key words: epiphysis, melatonin, circadian rhythms.

Institute of Gerontology of the Academy of Medical Sciences (Kiev)

St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology of the Russian Academy of Medical Science (St. Petersburg)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №4.- P.76-79

Надійшла до редакції 22.06.2006 року

УДК 616.1-053.9:616.831.45]:612.017.2

О.В.Коркушко, В.Б.Шатило, И.А.Антонюк-Щеглова, А.В.Писарук

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ И СУТОЧНЫЕ РИТМЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ С СОХРАНЕННОЙ И СНИЖЕННОЙ МЕЛАТОНИНОБРАЗУЮЩЕЙ ФУНКЦИЕЙ ЭПИФИЗА

Институт геронтологии АМН Украины, Киев

Резюме. У 49 здоровых людей 60-79 лет изучали суточные ритмы концентрации мелатонина в плазме (КМП), показателей сердечно-сосудистой системы (ССС), вегетативной регуляции и температуры тела, а также определяли физическую и психомоторную работоспособность и функциональный возраст сердечно-сосудистой системы. В зависимости от величины ночного пика КМП обследованные распределены в группы с сохраненной (более 40 нг/л, 30%) и сниженной мелатонинообразующей функцией эпифиза (менее 40 нг/л, 70%). У пожилых людей со сниженной мелатонинообразующей функцией эпифиза суточные ритмы ССС, вегетативной регуляции и температуры тела характеризуются меньшей амплитудой, смещением акрофазы ритмов, несовпадением акрофаз отдельных показателей. Ночью у них происходит недостаточное снижение артериального давления, что может предрасполагать к развитию сердечно-сосудистых нарушений. У пожилых

людей с функциональной недостаточностью эпифиза снижена физическая и психомоторная работоспособность, выше функциональный возраст ССС, что свидетельствует об ускоренном старении организма. У лиц с сохраненной мелатонинообразующей функцией эпифиза, наоборот, выше физическая и психомоторная работоспособность, меньше функциональный возраст ССС, отчетливо выражены суточные ритмы артериального давления, частоты сердечных сокращений, температуры тела, парасимпатической и барорефлекторной регуляции.

Результаты исследования подтвердили гипотезу о зависимости функциональных возможностей организма пожилых людей от состояния мелатонинообразующей функции эпифиза.

Ключевые слова: суточные ритмы, эпифиз, сердечно-сосудистая система.

Введение. Известно, что мелатонин участвует в формировании суточных биоритмов, регулирует функциональное состояние эндокринных желез, температуру тела, углеводный и липидный обмен, артериальное давление [1,6,9,10,14,16,19,26]. Как мощный антиоксидант и иммуномодулятор, мелатонин увеличивает продолжительность жизни животных, что позволило исследователям отнести его к числу геропротекторов [2,20,21].

После удаления эпифиза нарушаются и исчезают суточные ритмы многих физиологических показателей [7,13,22]. При введении мелатонина у эпифизэктомированных животных происходит

восстановление утраченных суточных ритмов [23]. Мелатонин воздействует на биологические ритмы в результате связывания с собственными рецепторами в супрахиазматическом ядре гипоталамуса [27] и органах-мишенях [15].

Несмотря на полученные доказательства участия мелатонина в формировании суточных ритмов, в настоящее время не определена связь между снижением мелатонинообразующей функции эпифиза в процессе старения и функциональным состоянием людей пожилого возраста. Мы предположили, что сохранение в старости функциональной активности шишковидной железы является благоприятным фактором, способствующим

щим поддержанию необходимого уровня адаптационных возможностей организма.

Материал и методы. С целью проверки гипотезы обследовали 49 здоровых людей в возрасте 60-79 лет. Отбор проводили с использованием клинических, инструментальных и лабораторных методов, которые позволили исключить органические заболевания сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной и центральной нервной систем.

Испытуемые получали стандартное питание, находились на свободном режиме без изменения обычного уровня ежедневной физической активности. Продолжительность ночного сна составляла 8 ч (22.30-6.30). Исследования проведены в зимне-весенний период года (декабрь - апрель).

Оценка мелатонинообразующей функции эпифиза проводилась путем определения концентрации мелатонина в плазме крови. С этой целью пробы венозной крови отбирались в 9 ч утра, 15 ч дня, 21 ч вечера и 3 ч ночи. Концентрацию мелатонина определяли с использованием стандартных радиоиммунных наборов компании DPC (США).

Суточные ритмы артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) изучали методом 24-часового мониторинга с использованием аппарата АВРМ-4 (Meditech, Венгрия).

Одной из физиологических функций эпифиза является участие в регуляции температуры тела. Показано, что около 40% амплитуды суточного ритма температуры обусловлены суточными колебаниями концентрации мелатонина в плазме крови [12]. Минимальные значения температуры ночью совпадают с ночными пиками концентрации мелатонина в плазме. Наоборот, максимальное повышение температуры днем сочетается с минимальными уровнями мелатонина. У пожилых людей температуру во рту измеряли каждый час с помощью электронных термометров (погрешность измерения $\pm 0.05^\circ \text{C}$).

Суточные ритмы показателей вегетативной регуляции исследовали методом 24-часовой регистрации всех R-R интервалов (холтер R-R интервалов фирмы "Сольвейг", Украина) с последующим спектральным анализом вариабельности сердечного ритма. Анализ вариабельности сердечного ритма проводили для всех 5-минутных стационарных участков с расчетом среднечасовых, среднедневных и средненочных значений показателей [4,5,17]. Высокочастотные колебания сердечного ритма (HF - high frequency, 0,15-0,4 Гц) обусловлены модуляцией парасимпатической активности и отражают состояние парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Низкочастотные колебания сердечного ритма (LF - low frequency, около 0,1 Гц) связаны с барорефлекторной модуляцией вегетативных влияний на сердце. Их амплитуда зависит как от уровня парасимпатических, так и симпатических влияний на сердце. Отношение LF/HF, симпато-вагальный индекс,

характеризует соотношение активностей симпатического и парасимпатического отделов ВНС.

Наряду с изучением суточных ритмов исследовали показатели физической и психомоторной работоспособности. Физическую работоспособность изучали методом велоэргометрии с использованием физической нагрузки ступенчато возрастающей интенсивности (25, 40, 55, 70, 85, 100 Вт и т.д.). Нагрузку прекращали при развитии общепринятых критериев непереносимости или при достижении субмаксимальной частоты сердечных сокращений. Последняя определялась по формуле (200 - возраст). Продолжительность каждой ступени нагрузки составляла 3 мин. На 3-й мин каждой ступени регистрировали артериальное давление и частоту сердечных сокращений. Уровень физической работоспособности определяли в Вт. Психомоторную работоспособность изучали с помощью разработанной нами компьютерной программы, которая при выполнении психомоторной пробы автоматически определяет такие показатели: процент быстрых правильных реакций испытуемого, процент медленных правильных реакций (опозданий), процент пропусков (отсутствие реакции), процент ошибочных ответных реакций, а также рассчитывает интегральный показатель психомоторной работоспособности [3].

Для оценки степени постарения сердечно-сосудистой системы определяли разницу между ее функциональным возрастом (ФВ ССС) и календарным возрастом (КВ). Функциональный возраст рассчитывали по методике Ю.Т.Ярошенко [8]. Ускоренное старение констатировали, если разница между ФВ ССС и КВ превышала 5 лет.

Результаты исследования и их обсуждение.

Суточный ритм концентрации мелатонина в плазме крови. Изучение концентрации мелатонина в плазме крови в 3 ч ночи позволило распределить пожилых людей в две группы в зависимости от величины ночного пика мелатонина (рис. 1).

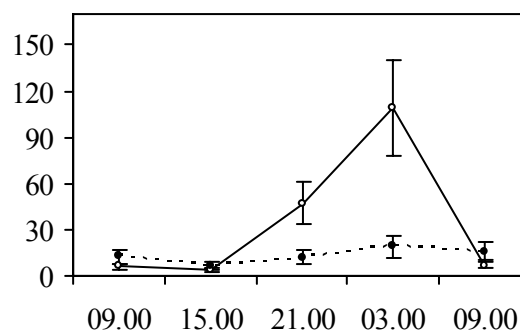


Рис. 1. Суточные ритмы концентрации мелатонина в плазме крови у здоровых пожилых людей с сохраненной и сниженной мелатонинообразующей функцией эпифиза

По оси абсцисс — время суток, по оси ординат — концентрация мелатонина (нг/л). Непрерывная линия — пожилые люди с сохраненной функцией эпифиза, пунктирная линия — пожилые люди со сниженной функцией эпифиза

У 15 обследованных с сохраненной мелатонинобразующей функцией эпифиза ночной уровень мелатонина в плазме составлял от 43 до 144 нг/л, в среднем 94 ± 22 нг/л, что соответствует концентрации мелатонина у молодых здоровых людей. В группу со сниженной мелатонинобразующей функцией эпифиза включены 34 пожилых людей, у которых концентрация мелатонина в плазме ночью составляла от 12 до 40 нг/л, в среднем 17 ± 2 нг/л, т.е. была значительно ниже, чем у молодых и у пожилых 1-й группы. Группы пожилых людей различались по амплитуде суточного ритма концентрации мелатонина в плазме крови, которая почти в 7 раз больше у лиц с сохраненной мелатонинобразующей функцией эпифиза (табл. 1).

Суточные ритмы показателей сердечно-сосудистой системы. Шишковидная железа путем выработки и секреции мелатонина оказывает модулирующее влияние на функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной, гипоталамо-гипофизарно-гонадной и симпатoadреновой систем, которые осуществляют регуляцию деятельности сердечно-сосудистой системы [12,18,24]. Кроме того, мелатонин оказывает самостоятельное влияние на сердечно-сосудистую систему в результате взаимодействия гормона с собственными рецепторами эндотелия сосудов [25]. Поэтому было высказано предположение о зависимости суточных ритмов артериального давления и частоты сердечных сокращений от состояния мелатонинобразующей функции эпифиза.

Как следует из данных, приведенных в табл. 2, у пожилых людей с сохраненной функцией эпифиза акрофазы суточных ритмов систолического АД и ЧСС совпадают в 15 ч дня. Минимальные значения показателей приходятся на 3 ч ночи.

У пожилых с сохраненной функцией эпифиза амплитуда суточного ритма систолического АД составляет 29 ± 4 мм рт.ст, диастолического АД – 28 ± 4 мм рт.ст, ЧСС – 18 ± 3 уд./мин, что соответствует амплитуде суточных ритмов показателей у молодых здоровых людей.

В то же время у пожилых людей со сниженной мелатонинобразующей функцией эпифиза суточные ритмы показателей ССС имеют меньшую амплитуду, отмечается смещение акрофазы ритмов, несовпадение акрофаз отдельных показателей. Недостаточное снижение систолического АД ночью неблагоприятно сказывается на адаптационных возможностях системы кровообращения, предрасполагает к развитию сердечно-сосудистых нарушений.

Суточные ритмы показателей вегетативной регуляции. Данные табл. 3 свидетельствуют о том, что акрофаза суточного ритма концентрации мелатонина в плазме совпадает с акрофазами суточных ритмов спектральных показателей вариабельности сердечного ритма. Все ритмы имеют максимумы в 3 ч ночи. Минимальные значения суточных ритмов также совпадают и наблю-

даются в 15 ч дня. Это свидетельствует о том, что суточные ритмы показателей вариабельности сердечного ритма у пожилых людей синхронизированы с суточным ритмом мелатонинобразующей функции эпифиза.

В то же время обращает внимание, что амплитуда суточного ритма высокочастотной (HF) компоненты вариабельности сердечного ритма значительно ниже в группе пожилых людей со сниженной мелатонинобразующей функцией эпифиза (табл. 4). Это свидетельствует о нарушении суточного ритма парасимпатической активности. В то же время, у пожилых людей с сохраненной функцией эпифиза показатель не отличается от его уровня у лиц молодого возраста.

У пожилых людей со сниженной функцией эпифиза меньше амплитуда суточного ритма низкочастотной компоненты вариабельности сердечного ритма (LF), которая, как известно, отражает барорефлекторные влияния на ССС. Вследствие этого суточный ритм LF приобретает монотонный характер (отсутствует снижение показателя в 15 ч дня и его рост в 3 ч ночи). У пожилых людей с сохраненной мелатонинобразующей функцией эпифиза, наоборот, выявлен отчетливый суточный ритм LF-компоненты, характеризовавшийся достоверным повышением барорефлекторных влияний на сердечно-сосудистую систему в темное время суток.

Таким образом, сохранение в пожилом возрасте мелатонинобразующей функции эпифиза сочетается с наличием отчетливо выраженных суточных ритмов вегетативной регуляции.

Суточный ритм температуры тела. Установленным фактом является связь между мелатонинобразующей функцией эпифиза и температурой тела [11,12]. Повышение концентрации мелатонина в крови ночью сопровождается снижением температуры, в то время как днем концентрация мелатонина уменьшается, а температура тела возрастает. Поэтому в свое время был предложен косвенный метод оценки мелатонинобразующей функции эпифиза, основанный на определении разницы между максимальным и минимальным значениями температуры в течение суток: показатель менее 0.5°C характеризует недостаточную выработку мелатонина эпифизом.

Как следует из данных табл. 5, у пожилых людей с сохраненной мелатонинобразующей функцией эпифиза акрофаза суточного ритма температуры наблюдается в 15 ч дня и составляет $36,6 \pm 0,1^{\circ}\text{C}$, минимальное значение температуры $35,7 \pm 0,1^{\circ}\text{C}$ приходится на 3 ч ночи.

У пожилых людей со сниженной мелатонинобразующей функцией эпифиза максимальное значение температуры тела в 15 ч дня составляет $36,5 \pm 0,1^{\circ}\text{C}$, минимальное приходится на 3 ч ночи – $36,1 \pm 0,1^{\circ}\text{C}$. Амплитуда суточного ритма $0,4 \pm 0,1^{\circ}\text{C}$, что существенно меньше, чем у пожилых людей с сохраненной функцией эпифиза $0,9 \pm 0,2^{\circ}\text{C}$ или у обследованных молодого возраста $1,1 \pm 0,2^{\circ}\text{C}$.

Таблиця 1

**Показатели суточных ритмов концентрации мелатонина в плазме крови
у пожилых людей с сохраненной и сниженной функцией эпифиза**

Группы пожилых людей	Частота выявления, %	Амплитуда суточного ритма, нг/л	Отношение концентрации мелатонина ночью и днем
С сохраненной функцией эпифиза	29	102±28*	17,6±2,3*
Со сниженной функцией эпифиза	71	16±35	4,7±0,8

Примечание. * $P < 0.05$ достоверное различие между группами пожилых людей с сохраненной и сниженной функцией эпифиза

Таблиця 2

Концентрация мелатонина в плазме крови и показатели сердечно-сосудистой системы в разное время суток у пожилых людей с сохраненной и сниженной мелатонинообразующей функцией эпифиза

Показатели	Время суток			
	9 ч утра	15 ч дня	21 ч вечера	3 ч ночи
Пожилые люди с сохраненной функцией эпифиза				
Мелатонин, нг/л	16±5	6±1	39±11	94±22
Систолическое АД, мм рт.ст.	114±3	136±6	134±6	107±4
Диастолическое АД, мм рт.ст.	68±4	75±2	78±5	64±4
ЧСС, мин ¹	59±4	76±4	66±4	58±3
Пожилые люди со сниженной функцией эпифиза				
Мелатонин, нг/л	7±2	4±1	12±2 *	17±2 *
Систолическое АД, мм рт.ст.	117±4	128±8	129±4	123±4**
Диастолическое АД, мм рт.ст.	73±3	72±4	78±4	76±4*
ЧСС, мин ¹	75±4**	79±3	76±2*	68±3*

Примечание. * – $P < 0.05$; ** – $P < 0.01$ – достоверное различие между группами пожилых людей с сохраненной и сниженной функцией эпифиза

Таблиця 3

**Показатели вариабельности сердечного ритма в разное время суток
у пожилых людей с сохраненной и сниженной функцией эпифиза**

Показатели	Время суток			
	9 ч утра	15 ч дня	21 ч вечера	3 ч ночи
Пожилые люди с сохраненной функцией эпифиза				
Мелатонин, нг/л	16±5	6±1	39±11	94±22
Мощность VLF, мс ²	1113±171	824±90	1015±56	1128±60
Мощность LF, мс ²	381±58	191±36	422±52	512±53
Мощность HF, мс ²	302±44	115±25	431±62	578±59
Пожилые люди со сниженной функцией эпифиза				
Мелатонин, нг/л	7±2	4±1	12±2 *	17±2 *
Мощность VLF, мс ²	928±42	668±99	765±104	944±61
Мощность LF, мс ²	344±36	303±55	343±56	385±46 *
Мощность HF, мс ²	212±36	187±32	317±43	415±15 *

Примечание. * – $P < 0.05$ – достоверное различие между группами пожилых людей с сохраненной и сниженной функцией эпифиза

Таблиця 4

Амплитуда суточных ритмов показателей вариабельности сердечного ритма у пожилых людей с сохраненной и сниженной мелатонинообразующей функцией эпифиза

Группы пожилых людей	Амплитуда суточных ритмов		
	Мощность VLF, мс ²	Мощность LF, мс ²	Мощность HF, мс ²
С сохраненной функцией эпифиза	303±116	322±83	463±47
Со сниженной функцией эпифиза	276±103	82±44 *	228±36 *

Примечание. * – $P < 0.05$ – достоверное различие между группами пожилых людей с сохраненной и сниженной функцией эпифиза

Таким образом, у пожилых людей со сниженной мелатонинообразующей функцией эпифиза нарушен суточный ритм температуры тела. Об этом свидетельствует значительное уменьшение

амплитуды суточного ритма показателя не только по сравнению с группой молодых здоровых людей, но и с группой здоровых пожилых людей с сохраненной функцией эпифиза. Полученные

Таблица 5

Оральная температура в разное время суток у пожилых людей с сохраненной и сниженной мелатонинообразующей функцией эпифиза, °С

Группы пожилых людей	Время суток			
	9 ч утра	15 ч дня	21 ч вечера	3 ч ночи
с сохраненной функцией эпифиза	36,0±0,2	36,6±0,1	36,1±0,2	35,7±0,1
со сниженной функцией эпифиза	36,3±0,1	36,5±0,1	36,2±0,1	36,1±0,1*

Примечание. * – P<0.05 – достоверное различие между группами пожилых людей с сохраненной и сниженной функцией эпифиза

Таблица 6

Показатели физической работоспособности и функциональный возраст сердечно-сосудистой системы у пожилых людей с сохраненной и сниженной мелатонинообразующей функцией эпифиза

Показатели	Функция эпифиза сохранена	Функция эпифиза снижена
Мощность пороговой нагрузки, Вт	94±5	64±4*
Функциональный возраст (ФВ) ССС, годы	66±4	77±3*
Календарный возраст (КВ), годы	62±3	65±2
Степень постарения ССС (ФВ – КВ), годы	4±2	12±3*

Примечание. * – P<0.05 – достоверное различие между группами пожилых людей с сохраненной и сниженной функцией эпифиза

Таблица 7

Показатели психомоторной работоспособности у пожилых людей с сохраненной и сниженной мелатонинообразующей функцией эпифиза

Показатели	Функция эпифиза сохранена	Функция эпифиза снижена
Быстрые правильные ответы, %	76,5±2,3	63,0±2,7*
Опоздания, %	19,9±1,8	28,6±2,1*
Пропуски, %	2,5±0,7	5,3±0,9*
Ошибки, %	0,3±0,2	2,9±0,6*
Интегральный показатель психомоторной работоспособности, %	85,6±2,1	71,6±2,5*

результаты также показывают, что определение разницы между максимальной (днем) и минимальной (ночью) температурой тела можно использовать для косвенной оценки мелатонинообразующей функции эпифиза в пожилом возрасте.

Физическая работоспособность. Изучение физической работоспособности показало, что у пожилых людей с функциональной недостаточностью эпифиза мощность пороговой физической нагрузки значительно ниже, чем у людей с сохраненной функцией эпифиза (табл. 6). С другой стороны, функциональный возраст сердечно-сосудистой системы и степень постарения ССС (разница между ФВ и календарным возрастом) достоверно выше, что свидетельствует об ускоренном старении сердечно-сосудистой системы.

Психомоторная работоспособность. Пожилые люди с сохраненной мелатонинообразующей функцией эпифиза имели лучшие результаты выполнения психомоторной пробы. У них существенно выше процент быстрых правильных реакций и меньше процент опозданий, пропусков и ошибок, а также выше интегральный показатель психомоторной работоспособности (табл. 7).

Выводы

1. На основании представленных данных можно сделать вывод о влиянии мелатонина на функциональное состояние и суточные биоритмы людей пожилого возраста.

2. У лиц с сохраненной мелатонинообразующей функцией эпифиза выше показатели физической и психомоторной работоспособности, меньше функциональный возраст и степень постарения сердечно-сосудистой системы, а также более отчетливо выражены суточные ритмы артериального давления, частоты сердечных сокращений, температуры тела, парасимпатической и барорефлекторной регуляции.

3. У пожилых людей со сниженной мелатонинообразующей функцией эпифиза ниже физическая и психомоторная работоспособность, выше функциональный возраст и степень постарения ССС (что свидетельствует об ускоренном старении). У них также нарушены суточные ритмы сердечно-сосудистой системы, вегетативной регуляции и температуры тела.

4. Полученные результаты в целом свидетельствуют о том, что состояние мелатонинообразующей функции эпифиза является одним из факторов, которые определяют уровень адаптационных возможностей людей пожилого возраста.

Литература

1. Анисимов В.Н. Физиологические функции эпифиза // Росс. физиол. журн. им. И.М.Сеченова.- 1997.- Т.83, N 8.- С. 1–13.
2. Анисимов В.Н. Средства профилактики ускоренного старения (геропротекторы) // Усп. геронтологии.-2000.- Вып. 4.- С.55–75.

3. Антонюк-Щеглова И.А., Шатило В.Б., Писарук А.В. Особенности реакции сердечно-сосудистой системы на кратковременное экспериментальное психоэмоциональное стрессорное воздействие // Пробл. старения и долголетия.- 1994.- Т. 4, N 2.- С.220–226.
4. Коркушко О.В., Шатило В.Б., Шатило Т.В. Анализ вегетативной регуляции сердечного ритма на различных этапах индивидуального развития человека // Физиол. человека. - 1991.- Т. 17, N 2.- С.31–39.
5. Коркушко О.В., Писарук А.В., Шатило В.Б. и др. Анализ вариабельности ритма сердца в клинической практике: возрастные аспекты. – К: ИВЦ "Алкон", 2002.- 190 с.
6. Малиновская Н.К. Роль мелатонина в организме человека // Клиническая медицина.- 1998.- N 10.- С. 15–22.
7. Мецишен И.Ф., Пишак В.П., Загорский И.И. Мелатонин: обмен и механизм действия // Бук. мед. вестник.- 2001.- Т.5, N 2.- С. 3–15.
8. Ярошенко Ю.Т. Оценка функционального состояния систем гемодинамики и газообмена по результатам пробы с физической нагрузкой малой мощности как показатель биологического возраста человека // Пробл. старения и долголетия.- 1992.- Т.2, N 3.- С.289–293.
9. Arendt J. Melatonin and the mammalian pineal gland.- London: Chapman and Hall, 1995.- 331 p.
10. Boguszevska A., Pasternak K. Melatonin and its biological significance // Pol. Merkurisz. Lek.- 2004.- V.17, N 101.- P.523–527.
11. Cagnacci A., Elliott J.A., Yen S.S. Melatonin: a major regulator of the circadian rhythm of core temperature in humans // J. Clin. Endocrinol. Metab.- 1992.- V. 75.- P.447–452.
12. Cagnacci A., Arangino S., Angiolucci M. et al. Potentially beneficial cardiovascular effects of melatonin administration in women // J. Pineal Res.- 1997.- V.22.- P.16–19.
13. Cajochen C., Krauchi K., Wirz-Justice A. Role of melatonin in the regulation of human circadian rhythms and sleep // J. Neuroendocrinol.- 2003.- V.15, N 4.- P. 432–437.
14. Dawson D. et al. Integrating the actions of melatonin on human physiology // Ann. Med.- 1998.- V.30, N 1.- P.95–102.
15. Gillete M.U., McArthur A.J. Circadian actions of melatonin at the suprachiasmatic nucleus // Behav. Brain Res.- 1995.- V.73.- P. 135–139.
16. Karasek M. Melatonin, human aging, and age-related diseases // Exp. Gerontol.- 2004.- V.39, N 11–12.- P. 1723–1729.
17. Kilborn M., Barger A.C., Shannon D.C. et al. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis // Am. J. Physiol.- 1985.- V.248.- P. 151–155.
18. Nishiyama K., Yasue H., Moriyama Y. et al. Acute effects of melatonin administration on cardiovascular autonomic regulation in healthy men // Am. Heart J.- 2001.- V.141, N 5.- P. E9.
19. Pevet P. Melatonin and biological rhythms // Therapie.- 1998.- V.53, N 5.- P. 411–420.
20. Pierpaoli W., Dall'Ara A., Pedniss E., Regelson W. The pineal control of aging: the effects of melatonin and pineal grafting on the survival of older mice // Ann. N.Y. Acad. Sci.- 1991.- V.621.- P. 291–313.
21. Pierpaoli W., Bulian D., Dall'Ara A. et al. Circadian melatonin and young-to-old pineal grafting postpone aging and maintain juvenile conditions of reproductive functions in mice and rats // Exp. Gerontol.- 1997.- V.32, N 4–5.- P. 587–602.
22. Reppert S.M., Perlow M.J., Ungerleider L.G. et al. Effects of damage to the suprachiasmatic area of the anterior hypothalamus on the daily melatonin and cortisol rhythms in the rhesus monkey // J. Neurosci.- 1981.- V.1.- P. 1414–1425.
23. Vaughan M.K., Mason A.D., Reiter R.J. Serum melatonin after a single subcutaneous injection in Sirian hamsters // Neuroendocrinology.- 1986.- V.42, N 2.- P. 124–127.
24. Yasin S., Bojanowska E., Forsling M.L. The in vivo effect of melatonin on neurohypophysial hormone release in the rat // J. Physiol.- 1994.- V.475.- P. 142–145.
25. Weekley B.L. Pharmacologic studies on the mechanism of melatonin-induced vasorelaxation in rat aorta // J. Pineal res.- 1995.- V.19.- P. 133–138.
26. Zawilska J.B., Nowak J.Z. Melatonin: from biochemistry to therapeutic applications // Pol. J. Pharmacol.- 1999.- V.51, N 1.- P. 3–23.
27. Zitouni M., Pevet P., Masson-Pevet M. Brain and pituitary melatonin receptors in male rat during postnatal and pubertal development and the effect of pinealectomy // J. Neuroendocrinol.- 1996.- V.8, N 8.- P. 571–577.

THE FUNCTIONAL CONDITION AND CIRCADIAN RHYTHMS OF THE CARDIO-VASCULAR SYSTEM IN ELDERLY PERSONS WITH A PRESERVED AND REDUCED MELATONIN-PRODUCING EPIPHYSEAL FUNCTION

O.V.Korkushko, V.B.Shatilo, I.A.Antoniuk-Shcheglova, A.V.Pisaruk

Abstract. The authors have studied the circadian rhythms of the plasma melatonin concentration (PMC), indices of the cardiovascular system (CVS), vegetative regulation and the body temperature, the also determined physical and psychomotor working capacity and the functional age of the cardiovascular system in a group of 49 healthy persons aged 60-70 years. Depending on the value of nocturnal PMC peak, all the subjects were divided into groups with a preserved (more 40 ng/l, 30%) and reduced melatonin-producing function of the epiphysis (less than 40 ng/l, 70%). In elderly persons with reduced melatonin-producing function of the epiphysis, the circadian rhythms of CVS, vegetative regulation and body temperature are characterized by smaller amplitude, shifted rhythm acrophases and non-alignment of acrophases of individual indices. At night there recurs an insufficient drop of arterial pressure in them, the latter may predispose to a development of cardiovascular abnormalities. In elderly persons with functional insufficiency of the epiphysis, physical and psychomotor working capacities are decreased and the functional age of CVS is higher evidencing of accelerated aging of organism. On the contrary, in subjects with a preserved epiphyseal melatonin-producing function, the physical and psychomotor working capacities are higher, functional age of CVS was lower, circadian rhythms of arterial pressure, heart rate, body temperature, parasympathetic and baroreflexor regulation are clearly marked.

The results of the research have confirmed a hypothesis, dealing with the dependence of the functional possibilities of elderly persons organisms on the state of the epiphyseal melatonin-producing function.

Key words: circadian rhythm, epiphysis, cardiovascular system

Institute of Gerontology of Ukraine's AMS (Kiev)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №4. - P.79-85

Надійшла до редакції 22.06.2006 року

УДК 612.323+616.342-002.44-053.9]:577.3

О.В.Коркушко, В.Б.Шатило, Д.М.Якименко, М.С.Романенко

ЦИРКАДИАННЫЙ ПАТТЕРН ЖЕЛУДОЧНОГО КИСЛОТООБРАЗОВАНИЯ И ЕГО СОСТАВЛЯЮЩИЕ

Отдел клинической физиологии и патологии внутренних органов (зав. – акад. О.В.Коркушко),
Института геронтологии АМН Украины, Киев

Резюме. Суточный паттерн интрагастрального рН характеризуется минимальными значениями вечером и максимальными – в предутренние часы. Обращает внимание, что эти экстремумы определяются во время переходов организма от дневного режима функционирования к ночному и наоборот. При этом в течение дневного и ночного периодов на динамику кислотопродукции влияют такие ритмы пищеварительной системы

как ритм приема пищи и периодическая деятельность. Таким образом, с позиций желудочной кислотопродукции не только ночь и день, но и переходные периоды между ними – вечерний и утренний – выступают как особенные для суточного ритма временные отрезки.

Ключевые слова: кислотопродукция, интрагастральный рН, циркадианный ритм, переходный период.

На сегодняшний день все более распространенным становится понимание того, что повышение эффективности лечения зависит от уровня наших знаний об пространственно-временной организации физиологических процессов. Исследование ритмических колебаний функций организма как основного проявления пространственно-временной организации расширяет диагностические возможности врача и является перспективным направлением клинической физиологии и медицины.

К первым, еще не вполне осозанным, попыткам использования биоритмических подходов в физиологии пищеварения относятся опыты выдающегося физиолога, Нобелевского лауреата И.П.Павлова, в которых были зафиксированы и продемонстрированы колебания секреторной работы пищеварительных желез. Длительное вре-

мя, однако, доминировало представление о том, что кислотопродукция имеет место лишь при рефлекторном раздражении пищеварительного аппарата, прежде всего пищей. Соответственно считалось, что при отсутствии такого раздражения секреторная работа желез отсутствует, что формально согласовывалось с результатами аспирационных исследований. Исходя из этого, изучение кислотообразующей функции проводилось лишь в пищеварительный период, причем с использованием всевозможных стимуляторов. Исследование желудочной секреции в межпищеварительный период не проводилось, более того, вопрос о нем длительное время не поднимался.

Проблема кислотной продукции в межпищеварительный период была вновь поднята в исследованиях ночной секреции желудка и влияния сна на секреторный процесс. Сон, согласно уче-

нию И.П.Павлова, понимался как процесс прекращения всех условно-рефлекторных влияний и развитие внутреннего торможения [2]. Таким образом, ночью, во время сна, следовало бы ожидать угнетения секреции. Но результаты исследований, проведенных в 30-е годы, оказались противоречивыми. Проверка этих данных Ф.И. Комаровым в 50-х гг. прошлого столетия показала, что кислотообразование действительно угасает на какое-то время в середине ночи, в частности в 3-4 часа, и это происходит после засыпания обследуемого [2]. Вечером (в 21-22 часа) и в начале ночи кислотопродукция не только не прекращается, но сохраняется на высоком уровне, чем указанный период суток выделяется из остальных. После пробуждения кислотопродукция также была большей, чем ночью, но меньшей, чем в вечернее время.

В процессе исследования циркадианного ритма желудочного кислотообразования выявилась его сложность, он не ограничивался вечерним снижением и ночным подъемом интрагастрального рН. В динамике интрагастрального рН, исследователь встречается с набором колебаний желудочного рН, которые формируют его суточный паттерн. Но, в первую очередь, паттерн все же характеризуется суточными минимумом и максимумом рН.

Суточный минимум рН регистрируется на переходе от вечера к ночи. В ряде исследований продемонстрировано, что наибольшая кислотопродукция и наиболее низкие значения рН определяются примерно с 22 до 2 часов [9,16].

Появление минимума рН в вечернее и ночное время во время засыпания обследуемого не совсем понятно, поскольку он приходится на часы, когда влияние внешних раздражителей уменьшается, уровень активности многих систем организма снижается, в коре головного мозга доминируют тормозные процессы. Кроме того, сон и ночной период характеризуются снижением энергетического обмена.

То, что в дневной и ночной периоды организм человека работает в разных энергетических режимах известно давно. Однако более высокий энергетический обмен днем объясняется, как правило, исходя из механистических подходов – больших потребностей организма, который занимается трудовой деятельностью, нарастания физической и пищеварительной активности, требующими больших энергозатрат. Они нужны, в частности, для обеспечения моторики пищеварительного канала, продукции пищеварительных секретов, ферментов, гормонов. Энергорасходным также является выделение кислого желудочного сока, зависящее от обеспечения париетальных клеток энергией макроэргических связей.

Поздно вечером и ночью энергетические расходы ниже, чем днем, поскольку физическая и пищеварительная активности снижаются. Ночью энергетический обмен приближается к основному. При этом ночь, как известно, не является пе-

риодом пассивного отдыха, ночью активизируется синтез и выделение определенных гормонов, в частности СТГ, ТТГ, пролактина, АКТГ [11]. То есть, ночью процессы синтеза происходят на фоне более низкого в целом уровня обмена энергии. Поэтому вопрос об особенностях и длительности дневного и ночного энергетических режимов и переходов от одного и другого приобретает важное значение. Возрастание кислотопродукции происходит именно во время перехода организма к ночному энергетическому режиму и нельзя исключать, что это ключевое звено перехода. Более низкий энергетический уровень ночью, возможно, является не фоном процессов синтеза, а их необходимым условием. Речь идет об определенном энергетическом уровне функционирования организма как о регулирующем факторе синтеза определенных веществ.

Время перехода от дневного к ночному режиму функционирования отличается некоторой неустойчивостью, нестабильностью организма, которая становится заметной у больных людей. На нестабильное состояние организма работающего человека в вечернее время обратили внимание, в частности, специалисты по медицине труда. По результатам исследований организм человека вечером справляется с напряженной работой хуже по сравнению с дневным и ночным временем. Напряженность функционирования организма проявляется патологической синхронизацией показателей сердечно-сосудистой системы, более низкой активностью мыслительных процессов именно в вечернее время [1]. Так, при наличии пептической язвы двенадцатиперстной кишки (ДПК) у больных в это время нарастает или возникает болевой синдром.

Наиболее высокое значение рН (имеется в виду смещение рН от более кислых значений к менее кислым, например к 4-6 ед.) регистрируется во второй половине ночи, под утро [6]. Но у больных язвой ДПК кислотопродукция ночью и под утро постоянно может находиться на высоком уровне и повышение рН в таком случае не определяется. Как отмечалось, утренние часы – переходной период к дневной деятельности. В это время возрастает реактивность организма к внешним влияниям. Биоритмологи обращают внимание, что его нестабильность клинически проявляется при сердечно-сосудистых патологиях [13].

Составляющими суточного паттерна, кроме максимума и минимума рН, также являются *колебания рН, связанные с приемом пищи, и межпищеварительные колебания рН*. Первые определяют особенности дневной динамики интрагастрального рН, вторые – более типичны для его ночной динамики.

Циклические колебания рН, связанные с употреблением пищи, являются неотъемлемой составляющей суточного паттерна интрагастрального рН, поскольку суточный мониторинг проводится при соблюдении обследуемым определенного режима питания и пищевого рациона.

Мы используем термин «режим питания», который по определению В.И.Смоляра включает в себя регулярность, кратность и чередование приемов пищи [8]. Так, прием пищи сразу же вызывает повышение рН вследствие буферного действия ее компонентов – это так называемая постпрандиальная тампонада. Далее имеет место стимуляция желудочной секреции, в том числе – кислотопродукции, что приводит к постепенному закислению желудочного содержимого и созданию оптимальных условий для действия ферментов желудочного сока, затем происходит постепенная эвакуация пищевой массы. В ходе этих процессов рН начинает снижаться. Постпрандиальное ощелачивание может длиться от 40 до 130 минут [6] и зависит как от состава пищи, ее калорийности и объема [6], так и от состояния кислотообразующей функции желудка [9].

Прием пищи, как известно, вызывает регулярное ритмическое возмущение системы пищеварения соответственно частоте приемов пищи (3-6 раз в сутки). Это возмущение распространяется на разные структурные уровни пищеварительной системы. В частности, каждый прием пищи сопровождается реакцией со стороны слизистой оболочки желудка, колебаниями активности ферментов пищеварительного канала, колебаниями концентрации гормонов в крови, которые выходят за границы времени непосредственного употребления пищи. Так, В.М.Успенским [10] было показано, что устоявшийся режим питания вызывает стереотипные изменения в слизистой оболочке желудка (расширение сосудов, лейкоцитарную инфильтрацию), привязанные ко времени употребления пищи, так называемую «пищеварительную» реакцию. Однако подобные изменения возникают в то же самое время и при отсутствии пищевого раздражителя. Таким образом, режим питания создает в организме «память» о времени приема пищи, или «рефлекс на время». Кроме того, каждый прием пищи вызывает возрастание в крови концентрации отдельных кишечных и не только кишечных гормонов, что может отражаться на их суточной ритмике. Так, через 10 минут после приема пищи в крови увеличиваются уровни гастрина, панкреатического полипептида, к 20-й минуте повышается уровень инсулина, и их повышенные уровни сохраняются в крови до 5 часов. Выявлено также, что после приема пищи в крови нарастают концентрации кортизола та пролактина [4].

Прием пищи – необходимое условие циркадианной ритмичной активности некоторых кишечных ферментов – дисахаридаз, щелочной фосфатазы. В частности, при прекращении перорального питания ритмичность в активности последних утрачивается [4]. Возможно, исходя из сложного взаимодействия питания и организации работы пищеварительной системы, Н.Н.Лебедев при классификации биоритмов пищеварительной системы выделяет потребление пищи как самостоятельный биологический ритм [4].

Влияние питания на ритмическую организацию интрагастрального рН изучалось с помощью модификации режимов. Так, было показано, что сдвиг приемов пищи на вечер и начало ночи при соблюдении мусульманами поста во время Рамадана, приводил к смещению суточного пика интрагастральной кислотности на вторую половину ночи, а ее спада – на дневной период [14]. Это свидетельствует о зависимости циркадианного ритма кислотопродукции непосредственно от фактора питания.

Известен ряд работ, в которых кислотная продукция желудка изучалась при суточном голодании [16] и в них показано сохранение ее циркадианной ритмичности. С одной стороны, это может свидетельствовать, что циркадианный ритм интрагастрального рН является результатом взаимодействия биологических часов и режима питания и при выключении влияния последнего ритм строится лишь под действием биологических часов. С другой стороны, нельзя исключать, что во время недлительного голодания вариации рН возникают рефлекторно в привычное для пищеварительного периода время, как и упоминаемая выше "пищеварительная реакция". Или же суточный ритм определяется лишь в течение короткого периода, поскольку известно, что при многодневном голодании некоторые ритмы пищеварительной системы постепенно исчезают, как например цикличность мигрирующих моторных комплексов (ММК) на 16 день голодания [5].

Короткопериодические межпищеварительные колебания интрагастрального рН являются, как отмечалось ранее, еще одной составляющей его суточного паттерна. Межпищеварительные колебания относятся к ультрадианным ритмам, они привязаны к фазам ММК желудка и циклически повторяются с периодом ММК, который составляет 90-150 минут. Прием пищи обрывает циклы ММК и, соответственно, короткопериодические секреторные циклы, поэтому днем такие циклы регистрируются реже, их период удлинен, а на суточной рН-грамме они могут вообще днем не определяться. Во время сна происходит более правильное чередование фаз периодической деятельности [2,7], уменьшается общая длительность цикла [12]. На сегодня короткопериодические циклы кислотопродуцирующей активности желудка являются составляющей ритма периодической деятельности пищеварительного тракта, который включает цикличность ММК, панкреатической и кишечной секреции, желчевыделения. В целом за сутки определяется 7-14 таких циклов [4].

Таким образом, суточный паттерн интрагастрального рН формируется из пищеварительных и межпищеварительных колебаний кислотной продукции. При этом он не сводится к простой сумме ритмов периодической деятельности и ритма потребления пищи, но имеет и свои особенности – циркадианные минимум и максимум рН. С позиций желудочной кислотопродукции не только ночь и день, но и

переходные периоды – вечерний и утренний – выступают как особенные для суточного ритма временные отрезки.

В этом отношении заслуживает внимания изучение циркадианного паттерна желудочного кислотообразования у людей разного возраста, в частности лиц пожилого и старческого возраста, у которых развиваются определенные изменения не только в структуре и функции кислотообразующего аппарата желудка, но и в системах, которые регулируют деятельность этого аппарата.

Исследования, проведенные в Институте геронтологии АМН Украины, показали, что у здоровых лиц пожилого возраста сохраняются основные элементы общей организации циркадианного ритма интрагастрального рН. Так, минимальные значения интрагастрального рН определяются вечером (20-22 часа), максимальные – предутренние часы (4-6 часов), что согласуется с данными литературы. Однако начало повышения рН приходится на более ранний временной отрезок (23-2 часа), тогда как по данным других исследователей ощелачивание просвета желудка у лиц среднего возраста регистрируется в предутренние часы [2,6].

Известно, что не только возраст, но и наличие патологии влияют на ритмическую организацию физиологических процессов. Например, при изучении суточного ритма кислотопродукции у молодых больных с пептической язвой ДПК было выявлено, что распространенными нарушениями ритма у этой категории больных являются более низкий, чем у здоровых, среднесуточный уровень рН, т. е. большая кислотная продукция, и отсутствие повышения рН (ощелачивания) во второй половине ночи [5]. У пожилых больных язвенной болезнью ДПК в половине случаев определяется ощелачивание рН во второй половине ночи, которое по сравнению со здоровыми лицами пожилого возраста менее выражено. Достоверных отличий в динамике кислотопродукции у пожилых больных с разными стадиями язвенной болезни выявлено не было [3].

Причины нарастания кислотопродукции при переходе к ночи сегодня до конца не известны. Существуют попытки связать его с особенностями циркадианного ритма гормональной активности, в частности гастрин [15]. Можно предполагать, что и более раннее снижение кислотообразования у лиц пожилого возраста ночью связано с изменением у них ритма продукции гастрин. Нельзя также исключать, что раннее повышение интрагастрального рН ночью обусловлено снижением в процессе старения тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Это подтверждается изучением вариабельности ритма сердца (ВРС), которая позволяет косвенно оценивать активность холинергических влияний. По нашим данным, с возрастом на фоне общего снижения спектральных и статистических показателей ВРС уменьшается вклад высокочастотной компоненты (HF) спектра, отражающей

щей холинергическую регуляцию, что приводит к изменению вегетативного баланса и возникновению относительной симпатикотонии в ночное время. В то же время, у больных язвенной болезнью ДПК пожилого возраста на фоне такого же общего снижения спектральных и статистических показателей ВРС вклад HF в вегетативный баланс в ночное время выше по сравнению со здоровыми лицами того же возраста. Нужно также учитывать влияние атрофии в слизистой оболочке желудка на суточный ритм кислотопродукции, степень выраженности которой при старении возрастает. Поэтому необходимо углубленное изучение геронтологических аспектов проблемы циркадианного паттерна желудочной кислотопродукции, а также разработка дополнительных критериев оценки кислотообразующей функции желудка у лиц пожилого возраста, исследование особенностей ее регуляции. Изучение циркадианного ритма кислотопродукции и его нарушений у пожилых лиц позволит подойти к лечению пожилых больных с заболеваниями гастродуоденальной зоны системно, используя хронотерапевтический подход.

Литература

1. Бобко Н.А. Суточные колебания активности психофизиологических функций операторов сменного труда в условиях повышенного рабочего напряжения и их связь с возрастом и стажем работы // Украинський журнал з проблем медицини праці. – 2006. – № 1. – С. 26-31.
2. Комаров Ф.И. Секреторная деятельность пищеварительных желез у человека во время сна. - Л.: Медгиз, 1953. – 83 с.
3. Коркушко О.В., Якименко Д.М., Романенко М.С., Наскалова С.С. Циркадианний ритм шлункового кислотоутворення у літніх хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки // Вісн. Вінницького нац. мед. ун-ту. – 2006. – 10(1). – С. 124-127.
4. Лебедев Н.Н. Биоритмы пищеварительной системы. – М.: Медицина, 1987. – 257 с.
5. Матросова Е.М. Двигательная деятельность желудка и ее связь с секрецией желудочного сока. - М., Л.: Наука, 1964. - 189 с.
6. Мелашенко С.Г. Комп'ютерна добова внутрішньошлункова рН-метрія при виразковій хворобі дванадцятипалої кишки як метод оптимізації діагностики та антисекреторної фармакотерапії // Автореф. дис... канд. мед. наук. К., 1998. - 19 с.
7. Руководство по физиологии: Физиология пищеварения./ Под ред. В.Н.Черниговского.– Л.: Наука, 1974.- 762 с.
8. Смоляр В.И. Рациональное питание.– К.: Наукова думка, 1990.- 368 с.
9. Тогузова Д.А. Использование суточного мониторинга интрагастральной кислотности в клинической практике.–М.: РГМУ, 1998.– 16 с.

10. Успенский В.М. Функциональная морфология слизистой оболочки желудка. - Л.: Наука, 1986. - 291 с.
11. Хронобиология и хрономедицина. / Под ред. Ф.И. Комарова - М.: Медицина, 1989. - 400 с.
12. Bortolotti M., Annese V., Coccia G. Twenty-four hour ambulatory antroduodenal manometry in normal subjects (co-operative study) // Neurogastroenterol Motil. - 2000. - 12(3). - P 231-238.
13. Elliot W.J. Cyclic and circadian variations in cardiovascular events. // Am. J. Hypertens. - 2001. - V.14, N.9, Pt.2. - P.291S-295S.
14. Iraki L., Bogdan A., Hakkou F. et al. Ramadan Diet Restrictions Modify the Circadian Time Structure in Humans. A Study on Plasma Gastrin, Insulin, Glucose, and Calcium and on Gastric pH // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. - 1997. - V. 82(4) - P. 1261-1273.
15. Lanzon-Miller S. Pounder R.E. The effect of fasting on 24-hour intragastric acidity and plasma gastrin concentration // Am J Gastroenterol. - 1991. - V. 86(2) - P. 165-167.
16. Moore J.G., Halberg F. Circadian rhythm of gastric acid secretion in men with active duodenal ulcer // Dig Dis Sci. - 1986. - V. 31(11) - P. 1185-1191.

THE CIRCADIAN PATTERN OF GASTRIC ACID-FORMING AND ITS COMPONENTS

O.V.Korkushko, V.B.Shatilo, D.M.Yakimenko, M.S.Romanenko

Abstract. The circadian pattern of gastric pH is characterised by a minimum in the evening and maximum in the early morning. Interestingly, that these extremums occur while organism turns from day to night mode of functioning and vice versa. During the day and night such rhythms as feeding and periodical activity influence the pattern of acid secretion. Thus, not only night and day but transition from them – evening and morning – came to be special periods of the circadian rhythm of acid secretion.

Key words: acid secretion, gastric pH, circadian rhythm, transition.

Institute of Gerontology of Ukraine's AMS (Kiev)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №4. - P.85-89

Надійшла до редакції 22.06.2006 року

УДК 613.6:615.9+547.466.246

Р.І.Кратенко

ОЦІНКА ТОКСИЧНОЇ ДІЇ 18-КРАУН-6 У ХРОНІЧНОМУ ЕКСПЕРИМЕНТІ

Кафедра біологічної хімії (зав. – проф. В.І.Жуков)
Харківського державного медичного університету

Резюме. Досліджено токсичну дію та біологічну активність 18-краун-6 (у 1/100, 1/1000 та 1/10000 ДЛ₅₀) на організм теплокровних тварин у хронічному експерименті. 18-краун-6 у 1/100 ДЛ₅₀ викликає найбільший вплив на біохімічні показники сироватки крові (активність трансаміназ, лактатдегідрогенази, холінес-

терази); у 1/1000 ДЛ₅₀ чинив лише незначний вплив на організм тварин за вивченими тестами і ця доза може розглядатися як порогова.

Ключові слова: 18-краун-6, хронічна інтоксикація, теплокровні тварини, токсичний стрес.

Вступ. Краун-ефіри являють собою макрогетероциклічні системи з 9 - 60 атомами в циклі, з яких третину складають атоми ефірного кисню, розділені між собою етановими групами [4]. Найбільш важливою властивістю макроциклічних поліефірів є їхня здатність утворювати стійкі комплекси із солями лужних і інших металів, включаючи у свою порожнину катіон. Властивість краун-ефірів «коронувати» катіон, а також короноутворювальна молекулярна структура їхніх молекул прийняті С. J. Pedersen за основу при назві цього класу сполук («crown» — корона). Разом з відходами хімічного виробництва краун-ефіри надходять у біосферу і можуть впливати на здоров'я населення. Для багатьох представників краун-сполук немає єдиного стандарту щодо гранично-допустимих концентрацій (ГДК) у водних

об'єктах і визначення точного механізму їх біологічної дії на організм людини та теплокровних тварин.

Мета дослідження. Вивчити токсичну дію та біологічну активність 18-краун-6 (характерного представника краун-ефірів) на організм теплокровних тварин у хронічному експерименті.

Матеріал і методи. Експеримент проводили на білих щурах-самцях лінії Вістар трьохмісячного віку. Речовину вводили тваринам щоденно у вигляді водного розчину через зонд у шлунок протягом 6 міс. у дозах 1/100 ДЛ₅₀, 1/1000 ДЛ₅₀ та 1/10000 ДЛ₅₀, що становило 12,7; 1,27 та 0,127 мкг/кг відповідно. Контрольні тварини отримували водопровідну воду.

Впродовж періоду інтоксикації вивчали поведінку та динаміку маси тварин, зміну величин

сумаційно-порогового показника (СПП), гематологічні показники (вміст гемоглобіну, число і розмір еритроцитів крові, величину гематокриту, число лейкоцитів); визначали вміст метгемоглобіну, активність аланінамінотрансферази (АлТ) і аспартатамінотрансферази (АсТ), холінестерази (ХЕ), лужної фосфатази (ЛФ), лактатдегідрогенази (ЛДГ), вміст холестерину в сироватці крові, а також вивчені вагові коефіцієнти внутрішніх органів (при забої), проведені патолого-анатомічні, гістоморфологічні дослідження внутрішніх органів. Статистичну обробку результатів проводили згідно з пакетом програм "Statgraphic" з використанням ПК. При забої тварин декапітували гільйотинним ножем попередньо анестезуючи тіопенталом натрію (50 мг/кг внутрішньоочеревинно) згідно з методами етаназії [3].

Визначення активності ЛДГ проводили за методом Н. Г. Зернова [1], АлТ і АсТ - за методом Раймана і Френкеля, ХЕ - за методом Flicher і Pore. Визначення СПП проводили за загальноприйнятим методом С.В. Сперанського за допомогою апарату ІСЕ-01. Рівень метгемоглобіну визначали спектрофотометричним методом. У роботі також застосовували інші загальновідомі методи, що широко використовуються в токсикологічних дослідженнях [2].

Морфологічні дослідження печінки, нирок, тонкої кишки проводили на 2-му та 6-му місяцях пероральної інтоксикації тварин 18-краун-6. Органи фіксували в розчині формаліну за методом Ліллі. Парафінові зрізи забарвлювали гематоксином та еозином. На криостатних зрізах визначали активність окисно-відновних ферментів – сукцинатдегідрогенази (СДГ) і ЛДГ. Активність ферментів оцінювали за 5-бальною системою в центральних і периферичних відділах печінкових часточок, епітелії звитих каналців.

Визначення шкірно-резорбтивної дії 18-краун-6 проводили за загальноприйнятою схемою відповідно до методичних рекомендацій за етапним обґрунтуванням ГДК у воді. Хвости тварин поміщали на 2/3 довжини у 2% розчин 18-краун-6 (експозиція 1 год щоденно протягом двох тижнів). Для вивчення ймовірної токсичної дії речовини на тварин досліджували комплекс біохімічних і морфологічних показників. Для встановлення кількісних параметрів токсичності та ступеня проникнення 18-краун-6 через шкіру в кров застосована методика визначення в сироватці крові краун-ефірів у тонкому шарі за допомогою високоєфективних тонкошарових пластинок «Silufol».

Вивчення алергенного ефекту 18-краун-6 проводили згідно з методикою Мінохорони здоров'я СРСР при обґрунтуванні ГДК шкідливих речовин у водоймах [2]. Проведена первинна комплексна сенсibilізація морських свинок – однократне внутрішньошкірне введення в шкіру 1 мг/кг водного розчину 18-краун-6; через 10 днів щоденні апікутанні аплікації протягом 7 днів водним розчином 18-краун-6 1:50, нативним пре-

паратом; провокаційні внутрішньошкірні проби. Потім у крові морських свинок визначали результати реакцій специфічної агломерації лейкоцитів (РСАЛ) та підраховували автобляшкоутворювальні клітини (АБУК) за методом Н.Н.Клемпарської. На наступному етапі пероральну інтоксикацію морських свинок здійснювали у вказаних дозах 18-краун-6 протягом 30 діб. Контрольні тварини в цей період отримували водопровідну воду. По закінченні інтоксикації перед аналізом крові (за 24 год) поставлена провокаційна проба (кон'юнктивальна).

В експерименті з визначення ембріотоксичної дії 18-краун-6 використані білі безпородні щури-самки в репродуктивному віці. Розчин 18-краун-6 вводили перорально у зазначених дозах протягом всього строку вагітності. Вагітних самок забивали на 21-й день інтоксикації і проводили аналіз ембріонального матеріалу. Для виявлення мутагенної дії 18-краун-6 використовували короткотермінові тести, одним з яких є підрахування частоти поліхроматофільних еритроцитів з мікроядрами в кістковому мозку тварин.

При вивченні гонадотоксичної дії 18-краун-6 проведені гістологічні та гістохімічні дослідження. Сперматогенез оцінювали за допомогою морфометричного методу, який фактично дозволяє визначити пороги шкідливої дії сполук на гонади.

Результати дослідження та їх обговорення. Вибір доз речовини для інтоксикації тварин у хронічному експерименті базується на результатах, отриманих у гострому та підгострому дослідженні, а також при дослідженні кумулятивних властивостей препарату. Протягом всього періоду інтоксикації в загальному стані та поведінці, а також динаміці маси тіла тварин не спостерігали ніяких відхилень у дослідній групі порівняно з контролем. У спостереженнях за картиною крові (вміст гемоглобіну, число та розмір еритроцитів, величина гематокриту, рівень метгемоглобіну) встановлено, що 18-краун-6 у малих дозах (1/1000 і 1/10000 ДЛ₅₀) не впливає на означені параметри. Найбільша доза краун-ефіру (1/50 ДЛ₅₀) призводила до разового підвищення числа еритроцитів, показника гематокриту та рівня метгемоглобіну. При дії 1/100 і 1/1000 ДЛ₅₀ виявлені вірогідні зміни активності ферментів (АлТ, АсТ, ХС, ЛФ, ЛДГ) у сироватці крові дослідних щурів порівняно з контролем. Доза 1/10000 ДЛ₅₀ краун-ефіру за тестами подібних реакцій не викликала.

Через 2 міс. пероральне уведення 18-краун-6 в 1/10000 ДЛ₅₀ вірогідних змін у гістоструктурі печінки тварин дослідної групи порівняно з контролем не викликало. У печінці тварин, що отримували 18-краун-6 в 1/1000 ДЛ₅₀, виникало незначне венозне повнокров'я, на фоні якого підсилювався процес дистрофії, що охоплював центральні відділи печінкових часточок; зростала лімфоїдна інфільтрація. При морфологічному дослідженні відмічено підвищення числа без'ядерних гепатоцитів в одиниці площі з 6,7±1,3 у контролі до 10,2±0,7 (P<0,05), а також тенденція до зни-

ження кількості клітин фагоцитарно-моноцитарної системи (ФМС) з підсиленням їх пікнозу. У групі тварин, що отримували 18-краун-6 в 1/100 ДЛ₅₀, процеси ушкодження паренхіми печінки більш істотні. Морфологічний аналіз показав вірогідні зміни в дослідних групах порівняно з контролем таких показників, як збільшення числа без'ядерних гепатоцитів з $6,7 \pm 1,3$ до $12,8 \pm 2,1$ ($P < 0,05$), пікнозу клітин ФМС з $2,1 \pm 0,3$ до $2,8 \pm 0,2$ на одиницю площі ($P < 0,05$).

На 6-му місяці дії 18-краун-6 у тварин виявлено підсилення компенсаторних процесів, що проявлялися в збільшенні кількості гепатоцитів на одиницю площі, причому при дії 1/1000 ДЛ₅₀ досліджуваної сполуки спостерігалася лише тенденція, а при дії 1/100 ДЛ₅₀ – вірогідне збільшення числа гепатоцитів порівняно з контролем (з $75,0 \pm 0,7$ до $94,0 \pm 4,0$; $P < 0,05$) та тенденція до підвищення кількості двоядерних гепатоцитів у 1,5 рази ($P < 0,05$). Разом з тим виявлено односпрямований процес ушкодження гепатоцитів (збільшення вмісту без'ядерних форм порівняно з контролем з $3,2 \pm 0,6$ до $5,8 \pm 1,8$; $P < 0,05$) та клітин ФМС (підвищення їх пікнозу з $1,3 \pm 0,3$ до $3,0 \pm 0,9$ на одну одиницю площини; $P < 0,05$). Активність ферментів СДГ та ЛДГ залишалася достатньо високою в усіх пробах у дослідних та контрольних тварин.

При гістоструктурному вивченні нирок щурів, що отримували 1/1000 ДЛ₅₀ і, особливо, 1/100 ДЛ₅₀ 18-краун-6, виявлені ділянки геморагій у кірковому шарі клітин, підсилення процесів десквамації епітелію звивистих каналців, збільшення кількості клубочків у стані атрофії.

Таким чином, при дії 18-краун-6 в 1/100 ДЛ₅₀ відбувалися односпрямовані дистрофічні зміни в печінці. Доза 1/1000 ДЛ₅₀ вірогідних змін в органах дослідних тварин порівняно з контролем не викликала.

Результати проведених досліджень виявили, що 18-краун-6 у вивченій концентрації шкірно-резорбтивних властивостей не має. При вивченні подразнювального ефекту 18-краун-6 спостерігалася подразнювальна дія нативного препарату на кон'юнктиву та слизову ока кроля (реакція у вигляді набряку, серозних виділень); ці явища зникали на 3 - 4-ту добу після дії.

Первинна комплексна сенсibiliзація морських свинок дала негативний результат. Провокаційна проба (кон'юнктивальна) по закінченні інтоксикації морських свинок 18-краун-6 протягом 30 днів не дала симптомів сенсibiliзації. Вірогідних змін вивчених реакцій (кількість АБУК, РСАЛ) у дослідних групах порівняно з контрольними не спостерігалася.

Отримані результати дозволяють дійти висновку, що 18-краун-6 у вивчених дозах алергенної властивості не має.

Вірогідних змін за основними показниками ембріотоксичності (загальне, пре- та постембріональна смертність) у дослідних групах порівняно з контролем не виявлено. При морфологічному аналізі тканини печінки вагітних самок, що отримували 18-краун-6 в дозі 1/1000 ДЛ₅₀, виявлені процеси ушкодження, дистрофії паренхіми печінки, зростаюча лімфоїдна інфільтрація; активність СДГ, ЛДГ, глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г-6-ФДГ) була на рівні контрольних величин. Водночас у печінці плода (20-й день розвитку) активність ЛДГ вірогідно знижена порівняно з контролем (з $4,2 \pm 0,21$ до $3,1 \pm 0,20$ ум. од.; $P < 0,05$); при дозі 1/100 ДЛ₅₀ зміни більш істотні.

Отримані дані за виявленням мутагенної дії 18-краун-6 дозволили дійти висновку, що дана сполука в 1/100 та 1/1000 ДЛ₅₀ при пероральному надходженні не має мутагенної активності. В експериментах за визначенням гонадотоксичної дії 18-краун-6 визначено, що при 6-місячному надходженні краун-ефіру в 1/100, 1/1000 та 1/10000 ДЛ₅₀ маса та розміри сім'яників у досліді та контролі не відрізнялися.

Висновки

1. 18-краун-6 у 1/100 ДЛ₅₀ викликає найбільш вагомий вплив на біохімічні показники сироватки крові (активність АлТ, АсТ, ЛДГ, ХЕ) за умов хронічного експерименту.

2. 18-краун-6 у 1/1000 ДЛ₅₀ чинив лише незначний вплив на організм тварин за вивченими тестами. Ця доза може розглядатися як порогова.

3. У тварин, що отримували 18-краун-6 у 1/10000 ДЛ₅₀, величини жодного з показників вірогідно не відрізнялися від контролю, що дає можливість розцінювати цю дозу як максимально недіючу за токсикологічною ознакою небезпеки.

Література

1. Зернов Н. Г., Юрков Ю. А. Биохимические исследования в педиатрии. - М.: Медицина, 1969. - 268 с.
2. Каспаров А.А., Санотский И.В. Токсикометрия химических веществ, загрязняющих окружающую среду. - М.: Центр ГНТ, 1986. - 426 с.
3. Ланг С.М., Уилсон Р.П. Лабораторная крыса // Лабораторные животные. - 1993. - Т.3, № 2. - С. 101-100.
4. Максютин Н.П., Ветютнева П.А., Назаренко А.Ю., Митченко Ф.А. Перспективы применения краун-эфиров для экстракционно-фотометрического определения щелочных металлов в лекарственных препаратах // Фармац. ж. - 1991. - № 3. - С. 67-74.
5. Яцимирский К.Б., Ламнека Я.Д. Физикохимия комплексов металлов с макроциклическими лигандами. - К.: Наукова думка, 1985. - 256 с.

EVALUATION OF 18-CROWN-6 TOXIC ACTION IN A CHRONIC EXPERIMENT

R.I.Kratenko

Abstract. An investigation of the toxic action and biological activity of 18-crown-6 (1/100, 1/1000 and 1/10000 LD₅₀) on the organism of warm-blooded animals in a chronic experiment was the object of this research. 18-crown-6 in 1/100 LD₅₀ evokes the most pronounced influence upon biochemical indices of the blood serum (lactate dehydrogenase, transaminases and choline esterase activity); in 1/1000 LD₅₀ the substance exerted an insignificant influence upon the animal organism according to the performed tests and this dose may be regarded as the threshold one.

Key words: 18-crown-6, chronic experiment, warm-blooded animals, toxic stress.

State Medical University (Kharkiv)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №4. - P.89-92

Надійшла до редакції 16.05.2006 року

УДК 612.826.33:577.31:612.123

И.А.Кузьминова, Л.А.Бондаренко

ВЛИЯНИЕ ГИПОПИНЕАЛИЗМА НА БИОРИТМЫ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
ЛИПИДНОГО СПЕКТРА КРОВИ У КРОЛИКОВ

Лаборатория хроноэндокринологии (зав. – д. биол. н. Л.А.Бондаренко)

Института проблем эндокринной патологии им. В.Я.Данилевского АМН Украины, г. Харьков

Резюме. На молодых половозрелых кроликах-самцах породы «шиншилла» изучена фазовая координация суточных и месячных биоритмов показателей липидного спектра крови (общий холестерин, ЛПВП, ЛПНП, триглицериды) в норме и на фоне гипопинеализма, который моделировали путем длительного (5 мес.) содержания животных в условиях круглосуточного освещения. Установлено, что размах колебаний амплитуды ритма изучаемых показателей зависит от уровня мелатониновой насыщенности организма, зави-

сящей от режима освещения. Во все сроки исследования отмечено отклонение изучаемых показателей от нормы, а именно, смещение фаз как с опережением, так и с запаздыванием ритма. Полученные данные свидетельствуют о том, что изменение светового режима вызывает перестройку хроноалгоритма спектра липидов и липопротеинов крови.

Ключевые слова: гипопинеализм, биоритмы, липидный спектр крови.

Введение. Известно, что существование циркадных ритмов функционирования отдельных органов и систем, а также целых организмов является необходимым условием их физиологического развития. Нейроэндокринной структурой мозга, которая способна не только принимать сигналы внешней среды, но и приводить уровень регуляции в соответствие с изменением светового режима, является пинеальная железа, которая благодаря гормону мелатонину осуществляет циркадный контроль. Круглосуточное освещение приводит к нивелированию формирования ночного пика мелатонина в пинеальной железе и развитию нейроэндокринного заболевания, известного под названием гипопинеализм [6].

В наших предыдущих исследованиях показано, что у молодых половозрелых кроликов, помещенных в условия круглосуточного освещения на длительный срок, в пинеальной железе развиваются морфофункциональные изменения, свидетельствующие не только о резком уменьшении биосинтеза мелатонина, но и о глубоких деструктивных изменениях паренхимы органа [1,3]. Одновременно у подопытных животных развиваются значительные нарушения показателей липидного спектра крови. Эти изменения характеризуются постепенным, прогрессивно нарастающим во времени повышением концентрации в крови

общего холестерина и атерогенных фракций липопротеинов на фоне параллельного уменьшения антиатерогенных фракций, что указывает на важную роль пинеальной железы и ее гормона мелатонина в регуляции метаболизма липидов, а также подтверждает положение о значении гипопинеализма в патогенезе атеросклероза. Дальнейшее изучение суточных ритмов липидного спектра крови показало, что описанные выше нарушения проявляются независимо от времени суток, однако ночью они проявляются в более ранние сроки, чем днем, и ярче выражены.

Цель исследования. Изучить влияние гипопинеализма на фазовую координацию показателей липидного спектра крови у кроликов, содержащихся в условиях длительного круглосуточного освещения.

Материал и методы. Работа выполнена на 20 молодых половозрелых кроликах-самцах, которых разделили на 2 группы: контрольные содержались в условиях естественной смены дня и ночи, а подопытные – в условиях круглосуточного освещения (днем – естественный солнечный свет, ночью – электрический). Уровень освещенности в клетках составлял 30-40 люкс. Продолжительность эксперимента – 5 месяцев (с февраля по июль). В исходном состоянии, а затем ежемесячно в полдень и в полночь в ходе проведения

експеримента из краевой вены уха собирали кровь для определения показателей липидного спектра крови. Содержание общего холестерина (ОХ) в крови определяли при помощи наборов фирмы «Simko Ltd» (Украина), триглицеридов (ТГ) при помощи наборов фирмы «Биотест» (Чехия), холестерина в составе фракций липопротеинов высокой и низкой плотности (ЛПВП и ЛПНП) общепринятыми методами [5]. Определение концентрации этих показателей производили на фотоэлектроколориметре ФЭК-56 М. Выведение животных из эксперимента проводили в соответствии с „Общими этическими принципами проведения экспериментов на животных” [4]. Цифровой материал обрабатывали методами вариационной статистики, математический анализ данных проводили с помощью программы «Statistica 5,0 for Windows» с использованием пакета прикладных программ фирмы Microsoft “EXCEL 5,0” [2].

Результаты исследования и их обсуждение.

Параметры ритмов показателей липидного спектра для контрольных и подопытных животных представлены в таблице.

Анализ значений амплитуды ритма указывает на то, что размах колебаний всех исследуемых показателей значительно изменяется в ходе проведения эксперимента. Так, для общего холестерина характерно увеличение амплитуды ритма по отношению к контролю, причем, в большей степени днем (в 9,6 раза), чем ночью (в 5,9 раза). Для атерогенной фракции (ЛПНП) амплитуда увеличивалась в 14 раз днем и в 8 раз ночью. Что касается антиатерогенной фракции липопротеинов (ЛПВП), то ее амплитуда в дневное время не изменялась, а в ночное увеличивалась в 3,6 раза, что следует рассматривать как инверсию амплитуды ритма. Для триглицеридов, в отличие от контроля, где дневная и ночная амплитуды ритма практически совпадали, после 5-месячного круглосуточного освещения отмечалось снижение дневной амплитуды в 4,6 раза, а ночью, наоборот, увеличение в 3,5 раза.

Сравнивая значения суточных акрофаз, следует отметить, что разность фаз в группе животных, содержащихся в условиях круглосуточного

освещения, по отношению к контролю свидетельствует об их смещении как с опережением, так и с запаздыванием ритма.

Проведение анализа периодограмм для общего холестерина показало, что у интактных животных суточные ритмы совпадают по фазе на протяжении всего эксперимента, а в условиях 5-месячного круглосуточного освещения изменяется вид кривой фазового отклика со смещением акрофазы в сторону запаздывания ритма (рис. 1а).

Периодограмма для липопротеинов высокой плотности показала, что у интактных животных на протяжении эксперимента разность суточных фаз составляла 1 мес., следовательно, акрофаза дневного ритма проявляется на 1 мес. раньше, чем ночного (рис. 1б). Круглосуточное освещение на протяжении 5 месяцев вызывает незначительное опережение ритма (+0,3) мес. в дневное время и запаздывание ритма (-0,7) мес. ночью.

Фазовая координация суточных и месячных биоритмов липопротеинов низкой плотности в значительной мере напоминает кривую фазового отклика для общего холестерина, что полностью согласуется с их принадлежностью к атерогенным липидам (рис. 1с). У интактных животных суточные ритмы липопротеинов низкой плотности совпадают по фазе на протяжении эксперимента. Длительное круглосуточное освещение вызывает смещение как дневной, так и ночной акрофазы с запаздыванием ритма, разность по фазе составляет (-3,3) мес.

Большой интерес вызывает анализ периодограммы триглицеридов (рис. 1д). Как следует из результатов проведенного исследования, уровень триглицеридов, как и ЛПВП, у интактных животных достигает максимальных значений ночью и акрофаза ночного ритма приходится на 4,3 мес. Дневная акрофаза в условиях нашего эксперимента не выявляется. У кроликов с гипопинелизмом отмечается опережение дневного ритма и в 3 мес становится возможным зарегистрировать дневную акрофазу. Вместе с тем, кривая ночного ритма практически не отличается от соответствующей в контрольной группе. Отмечается лишь незначительное опережение ритма (+0,1) мес.

Таблица

Параметры ритма показателей липидного спектра крови у молодых половозрелых кроликов при длительном круглосуточном освещении

Показатели	Время суток	Условия эксперимента					
		Контроль			Круглосуточное освещение 5 мес.		
		Мезор, ммоль/л	Амплитуда, ммоль/л	Акрофаза, мес.	Мезор, ммоль/л	Амплитуда, ммоль/л	Акрофаза, мес.
ОХ	12.00	2.12	0.31	3.3	2.66	2.99	-
	24.00	1.96	0.30	3.3	2.31	1.79	4.3
ЛПВП	12.00	0.89	0.16	1.0	0.76	0.16	0.7
	24.00	1.32	0.12	2.0	1.01	0.44	2.7
ЛПНП	12.00	0.99	0.22	3.3	1.67	3.13	-
	24.00	0.48	0.23	3.3	0.98	1.87	-
ТГ	12.00	1.18	0.28	-	1.16	0.06	3.0
	24.00	1.24	0.29	4.3	1.75	1.04	4.2

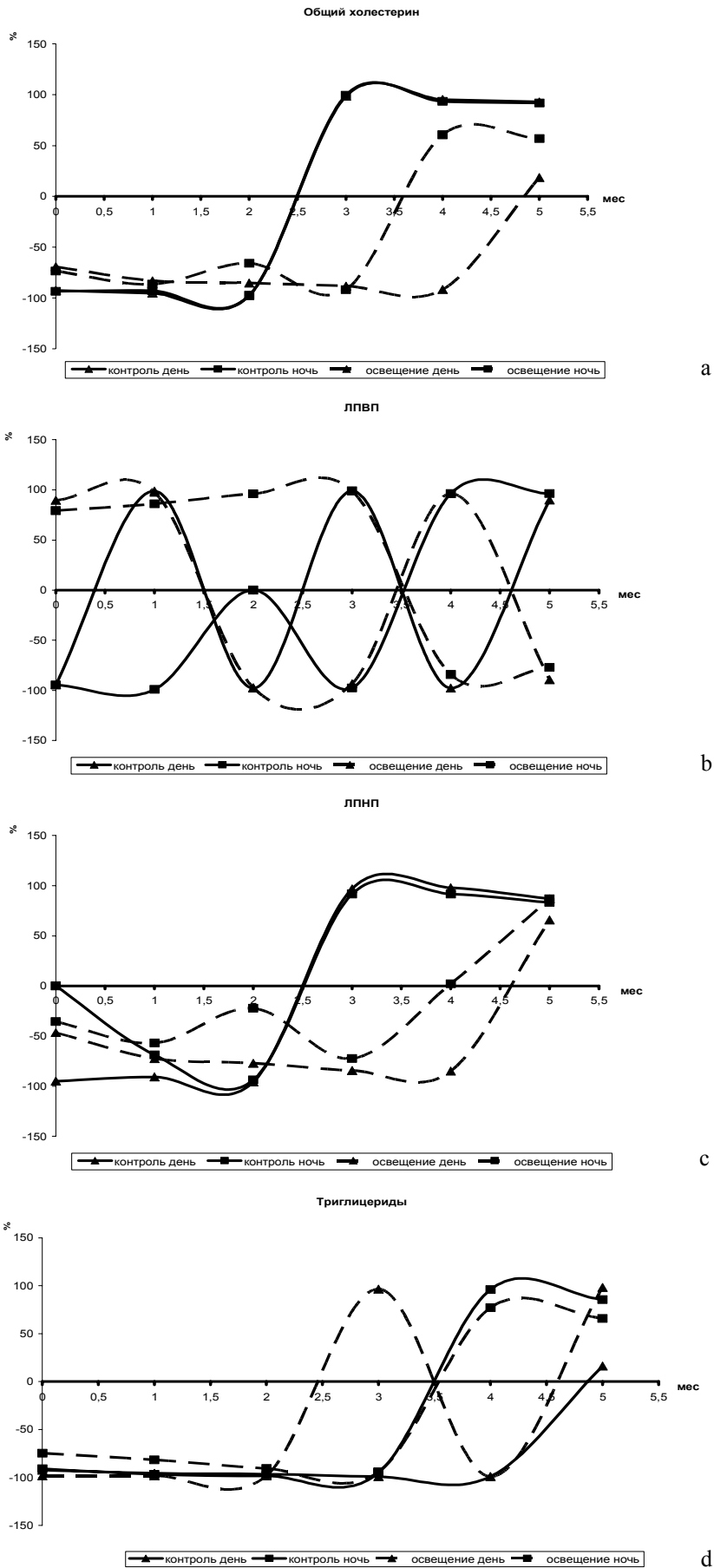


Рис.1. Влияние длительного круглосуточного освещения на фазовую координацию показателей липидного спектра крови у молодых половозрелых кроликов-самцов

Вывод

На фоні гіпопинеалізму, індуцированого ізвращенням естественного светового режиму, виникає перестройка хроноалгоритму основних складових ліпидного спектра крові, на фоні якого розвивається цілий комплекс біохімічних і морфологічних змін.

Перспективи дальніших досліджень. Планируется розширити вивчення показателів, які характеризують функцію пинеальної залози при зміненому фотоперіоді.

Литература

1. Бондаренко Л.А., Губина-Вакулик Г.И., Сотник Н.Н. и др. Влияние постоянного освещения на суточный ритм мелатонина и структуру пинеальной железы у кроликов // Пробл. эндокрин. патол. – 2005. - № 4. – С. 38-45.
2. Гельман В.Я. Медицинская информатика. – СПб.: Питер, 2002. - 462 с.
3. Губина-Вакулик Г.И., Бондаренко Л.А., Сотник Н.Н. Длительное круглосуточное освещение как фактор ускоренного старения пинеальной железы // Успехи геронтологии. - 2006. – В.20.- С.48-59.
4. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах / Під ред. А.Г.Резнікова // Ендокринологія. - 2003. - Т. 8, № 1. - С. 142 - 145.
5. Лабораторные методы исследования в клинике / Под ред. проф. В.В.Меньшикова. - М.: Медицина, 1987. - 325 с.
6. Rea M.S., Bullough I.D., Figueiro M.Y. Photo-transduction for human melatonin suppression // J. Of Pineal Res. – 2002. – Vol. 32, № 4. – P.209-213.

THE INFLUENCE OF HYPOPINEALISM ON THE BIORHYTHMS OF THE PARAMETERS OF THE BLOOD LIPID SPECTRUM IN RABBITS

I.A.Kuzminova, L.A.Bondarenko

Abstract. Phase coordination of circadian and monthly biorhythms of the blood lipid spectrum parameters (cholesterol, HDL, LDL, triglyceride) have been studied on young sexually mature male rabbits of the Chinchilla strain in health and against a background of hypopinealism which was simulated by means of prolonged keeping of animals (5 months) under conditions of round-the-clock illumination. It has been established that the scope of amplitude oscillations of the rhythm of the parameters under study depends on the level of the body's melatonin saturation, dependent on the illumination regimen. One can note a departure of the values under study from normal at any stage of research, namely, a phase deviation, both with an outstripping and a delay of the rhythm. The obtained findings indicate that a change of the lighting regimen brings about a reorganization of the chronoalgorithm of the spectrum of the blood lipids and lipoproteins.

Keywords: hypopinealism, biorhythms, blood lipids spectrum.

V.Ya.Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems of Ukraine's AMS (Kharkov)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №4.- P.92-95

Надійшла до редакції 24.05.2006 року

УДК 612.826.33.018.2.017.11:612.67

І.Ф.Лабунець

МЕХАНІЗМИ ВПЛИВУ ЕПІФІЗА НА ВІКОВІ ЗМІНИ БІОРИТМІВ ЕНДОКРИННОЇ ФУНКЦІЇ ТИМУСА

Лабораторія патофізіології та імунології (зав.-акад. АМН України Г.М.Бутенко)
Інституту геронтології АМН України, м. Київ

Резюме. Досліджено вплив епіфізарних чинників *in vitro* та *in vivo* на біоритми тимічного сироваткового фактору (ТСФ) і його циркадні відносини із глюкокортикоїдами при старінні. Мелатонін істотно підвищив *in vitro* титр ТСФ у супернатанті строми тимусів дорослих мишей СВА в усі сезони, проте найбільше влітку та восени. У старих мишей зростає чутливість тимічної строми до стимулюючої дії вже мінімальної дози мелатоніну. У людей похилого віку після прийому мелатоні-

ну з'явився нічний пік титру ТСФ. Більш ефективною у його збереженні через 3 міс лікування була добова доза мелатоніну 1,5 мг, а не традиційна 3,0 мг. Гіперфункція епіфіза у старих мишей сприяла відновленню залежної від сезону здатності кортикостерону гальмувати *in vitro* вміст ТСФ у супернатанті строми їх тимусів.

Ключові слова: біоритми, вік, епіфіз, тимічний сироватковий фактор, глюкокортикоїди

Вступ. Вікові порушення біоритмів ендокринної функції тимуса зумовлюють формування змін ритмічності функцій периферичної ланки імунної системи [5,6]. Десинхроноз останньої супроводжується розвитком деяких патологічних процесів [2,8]. Тимус, як внутрішньосистемний

регулятор імунітету, взаємодіє із ключовим надсистемним координатором ритмів в організмі – епіфізом [5,10,12]. Так, за нашими даними, введення епіфізарних чинників індольної (мелатонін) та пептидної (епіталамін) природи поліпшує змінені із віком циркадіанні та циркануальні рит-

ми одного із основних гормонів тимуса - тимічного сироваткового фактору (ТСФ, тимулін), його циркадних відносин із ритмами імунологічних показників та корою надниркових залоз [5,6]. Разом з тим, механізми впливу епіфіза на тимус при фізіологічному старінні залишаються недостатньо вивченими. Викликає інтерес можливість зміни епіфізарними чинниками ритмічності функціонування тимуса і при асоційованих із віком серцево-судинних захворюваннях [1,3], що дасть змогу обґрунтувати патогенетичні підходи до їх корекції

Мета дослідження. Дослідити вплив різних доз мелатоніну *in vitro* та *in vivo* на ритмічні коливання ТСФ; оцінити взаємодію тимуса та глюкокортикоїдів в окремі сезони року в умовах гіперфункції епіфіза.

Матеріал і методи. Нами проведено дві серії експериментів. В I серії використані дорослі (3-4 міс.) та старі (24-27 міс.) миші лінії СВА. Вивчали вікові особливості впливу різних доз мелатоніну *in vitro* на здатність стромы тимусів до секреції ТСФ залежно від сезону року. Для цього мишей декапітували під ефірним наркозом у ранкові часи доби весною, влітку, восени та взимку. Строму, вилучену із тимусів, інкубували впродовж 3 год в 1,0 мл середовища 199 (контроль) або в присутності мелатоніну в дозах 25 пг/мл і 100 пг/мл (дослід). Ці дози відповідають межах коливань його вмісту в епіфізах у мишей деяких ліній вдень та вночі [10]. Надалі в контрольних і дослідних супернатантах визначали вміст ТСФ [9]. Результати наводили у \log_2 титру гормону.

У II серії експериментів вивчали вплив гіперфункції епіфіза на здатність глюкокортикоїдів змінювати секрецію ТСФ стромою тимусів старих мишей СВА в окремі сезони року. З цією метою мишам, з віку 4 міс., вводили підшкірно курсами епіталамін (5 ін'єкцій, з інтервалом 2-3 доби, із розрахунку 0,5 мг на 100 г маси тіла, інтервал між курсами 2-3 міс.) [5]. При такій схемі вміст мелатоніну в крові та епіфізах старих мишей істотно зростає [5]. Контрольна група тварин отримала відповідну кількість ін'єкцій 0,9% розчину хлориду натрію. Через 2 міс. після завершення ін'єкцій епіталаміну або 0,9% розчину натрію хлориду у старих мишей (віком 25-26 міс.) під ефірним наркозом вилучали тимуси. Строму, виділену із тимусів мишей кожної групи, інкубували впродовж 3 год або в середовищі 199 (контроль), або в присутності кортикостерону в дозі 50 нг (дослід). Потім в контрольних і дослідних супернатантах тимусів визначали вміст ТСФ зазначеним методом. Дослідження проведені взимку, коли в супернатанті тимусів дорослих мишей титр ТСФ після інкубації із кортикостероном істотно зменшується [4].

Клінічна частина роботи проведена на людях літнього віку (60-77 років) із хронічною ішемічною хворобою серця (ХІХС). Пацієнти знаходилися на лікуванні у відділі клінічної фізіології та

патології внутрішніх органів Інституту геронтології (керівник – акад. АМН України О.В.Коркушко) і обстежені за сприяння д.м.н. В.Б.Шатило та к.м.н. І.А.Антонюк-Щеглової. Пацієнти отримували перорально віта-мелатонін (ВАТ “Київський вітамінний завод”) за 30 хв перед сном у різних добових дозах (1,5 мг або 3,0 мг), щоденно, впродовж 3 міс. Кров брали із кубітальної вени о 8.00-9.00 та 21.00-22.00 до прийому мелатоніну, впродовж лікування (через 1 міс.) та після завершення тримісячного прийому препарату. У сироватці крові визначали вміст ТСФ [9]. Період обстеження людей вересень – квітень.

Результати обробляли статистично за допомогою критерія t Стьюдента [7].

Результати дослідження та їх обговорення.

Вплив різних доз мелатоніну на віковій зміні ритмічності титру ТСФ. Результати експериментальних досліджень впливу мелатоніну *in vitro* на титр ТСФ у супернатанті стромы тимусів дорослих і старих мишей залежно від сезону наведені в табл.1. Весною титр ТСФ у супернатанті тимусів дорослих мишей перевищує значення показника взимку; у старих мишей – в літній період. Звертає на себе увагу невідповідність характеру сезонних коливань вмісту тимічного гормону в крові [5] і тимічному супернатанті у дорослих мишей, а саме відсутність в останньому істотного зростання значень показника влітку та восени. У старих мишей титр ТСФ у супернатанті був менше, ніж у дорослих тварин (табл.1), а характер його змін впродовж року нагадував той, що був у крові [5]. Отримані результати свідчать про можливість існування у дорослому організмі надсистемних чинників, які здатні вплинути на ритмічність синтезу і/або секреції тимічних гормонів, зокрема ТСФ, у циркуляцію. При старінні ефективність впливу таких чинників може змінитись, що частково пояснюється як віковими змінами секреторного компоненту тимуса, так і станом макрооточення старого організму [3].

При дослідженні мелатоніну як можливого надсистемного синхронізуючого чинника для тимічного гормону встановлено, що після інкубації стромы тимусів дорослих мишей із гормоном в дозі 25 пг титр ТСФ підвищився в усі сезони року, проте найбільш виразно влітку та взимку (табл.1). При цьому в ці сезони різниця із контролем склала 8 разів проти 4 разів весною та восени. У старих мишей мелатонін у дозі 25 пг призвів до істотного зростання титру ТСФ *in vitro* в усі сезони, проте більш виразно, ніж у дорослих (відповідно весною, влітку та восени у 8, 64 та 128 разів). Ефект дози 100 пг подібний меншій дозі незалежно від віку мишей.

Таким чином, отримані дані свідчать про регуляцію мелатоніном циркануального ритму ендокринної функції тимуса дорослого організму. Ступінь позитивного впливу мелатоніну на тимус залежно від сезону скоріше за все пояснюється ритмічними коливаннями вмісту і/або чутливості рецепторів до цього гормону в секретор-

Таблиця 1

Вплив різних доз мелатоніну *in vitro* на титр тимічного сироваткового фактору (\log_2) в супернатанті строми тимусів дорослих і старих мишей залежно від сезону року

Об'єкт дослідження	Сезон року			
	Весна	Літо	Осінь	Зима
Дорослі миші				
Строма тимусів + Середовище 199 (контроль)	5,6+0,5# (8)	4,9+0,5 (11)	5,0+0,4 (5)	3,7+0,5 (6)
Строма тимусів + Мелатонін: 25 пг	7,8+0,4* (8)	8,4+0,4*# (8)	8,2+1,3* (5)	6,1+0,7* (6)
100 пг	-	7,5+0,8* (4)	-	6,6+0,4* (5)
Старі миші				
Строма тимусів + Середовище 199 (контроль)	3,3+0,4***#(8)	1,3+0,4** (8)	2,1+0,6** (5)	3,0+0,8 (3)
Строма тимусів + Мелатонін: 25 пг	6,1+0,7* (8)	7,7+1,1* (7)	9,0+1,1*# (4)	5,3+0,3* (4)
100 пг	-	6,4+0,5* (6)	-	5,3+0,3*,** (4)

Примітка. * - $p < 0,05$ порівняно із контролем; ** - $p < 0,05$ порівняно із дорослими; #- $p < 0,05$ порівняно із зимою; ## - $p < 0,05$ порівняно із літом; у дужках – кількість досліджень

Таблиця 2

Вплив різних доз мелатоніну на титр тимічного сироваткового фактору (\log_2) у людей літнього віку із хронічною ішемічною хворобою серця залежно від часу доби

Час доби	Строки дослідження		
	До лікування	Через 1 міс після лікування	Через 3 міс після лікування
Добова доза мелатоніну 3,0 мг (n = 7)			
Ранок	4,9+1,1	5,5+0,5	6,7+0,8
Вечір	4,2+0,5	6,9+0,4*,**	6,4+0,8**
Добова доза мелатоніну 1,5 мг (n = 8)			
Ранок	4,8+0,8	4,7+0,5	5,0+0,3
Вечір	4,5+0,5	6,4+0,4*,**	6,3+0,5*,**

Примітка. * - $p < 0,05$ порівняно із показником вранці; ** - $p < 0,05$ порівняно із показником до лікування; у дужках – кількість обстежених

ному компоненті органу [8]. Поява ритмічних коливань титру ТСФ у супернатанті тимусів старих мишей під дією мелатоніну підтверджує патогенетичне значення вікових порушень функції епіфіза для формування сезонного десинхронізованого тимічного гормону. Нами раніше встановлено значення мелатоніну для вікових змін також і циркадіанних ритмів ендокринної функції тимуса [6]. Позитивний вплив на ритм ТСФ вже малої дози мелатоніну, який посилюється в старому організмі, спонукав нас оцінити ефективність різних доз мелатоніну в клінічних умовах.

Результати впливу різних курсових доз мелатоніну на добові коливання титру ТСФ у людей літнього віку із ХІХС наведені в табл.2. До лікування титр ТСФ вранці та ввечері істотно не відрізнявся. У всіх пацієнтів через 1 міс. після прийому мелатоніну титр ТСФ суттєво збільшився вночі, що характерно для молодих здорових людей [6]. Проте, через 3 міс. різниця між добовими значеннями гормону зберіглась тільки на добову дозу 1,5 мг.

Тобто, отримані результати свідчать про синхронізуючий вплив мелатоніну на циркадіанний ритм титру ТСФ у людей із ХІХС. Більша ефективність добової дози в 1,5 мг є підґрунтям для корекції традиційних схем призначення гормону людям літнього віку.

*Вікові особливості впливу кортикостерону *in vitro* на титр ТСФ у супернатанті строми тимусів мишей.* Нами раніше показано, що після інкубації строми тимусів дорослих мишей із фізіологічною дозою кортикостерону (50 нг) титр ТСФ у супернатанті істотно зменшується взимку і не змінюється восени, що може мати певне значення для циркадіального ритму тимічного гормону [4,5]. У старих мишей сезонність реакції строми тимусів на дію гормону відсутня. В цьому дослідженні встановлено, що в старих мишей із гіперфункцією епіфіза реакція строми тимусів на дію кортикостерону відновилась. Так, титр ТСФ у супернатанті строми тимусів контрольних старих мишей після її інкубації без кортикостерону і в його присутності склав відповідно $4,4 \pm 0,5$ (n=8) і $4,3 \pm 0,6$, (n=7), $p > 0,05$). У старих мишей, які отримали епіталамін, титр ТСФ у супернатанті строми тимусів після її інкубації із кортикостероном був менше, ніж після інкубації строми без гормону (відповідно $4,6 \pm 0,6$, n=7, і $7,6 \pm 0,7$, n=8, $p < 0,05$). При цьому абсолютні значення показників у старих мишей із гіперфункцією епіфіза, а також різниця між ними (8 разів) суттєво не відрізнялася від дорослих мишей в той же сезон року [4].

За нашими даними, вікові зміни циркадіанних взаємовідносин функцій тимуса та кори надниркових залоз можуть формуватися на рівні центра-

льних мозкових структур, а саме епіфіза та супрагіазматичних ядер (СХЯ) гіпоталамуса [5,6]. При цьому в умовах посилення мелатонінотворювальної функції епіфіза у старих мишей сповільнюються вікові структурні зміни СХЯ, поліпшується ритмічність вмісту ТСФ та кортикостерону. Результати цього дослідження дають змогу дійти висновку про те, що вікові зміни ритмічності реакції секреторного компонента тимуса на дію глюкокортикоїдів формуються вже на клітинному рівні і в значній мірі пов'язані із порушенням функції епіфіза. Відомо, що мелатонін модулює експресію рецепторів до глюкокортикоїдів на епітеліальних клітинах тимуса [11], а пренікубація стромы органа із мелатоніном відновлює її чутливість до дії кортикостерону [4]. Ми припускаємо, що певні фазові відносини між вмістом мелатоніну і кортикостерону, які складаються впродовж року, важливі для підтримки циркануальних коливань титру ТСФ у крові.

Висновки

1. Мелатонін *in vitro* істотно підвищує титр ТСФ у супернатанті тимусів дорослих мишей. Міра позитивного впливу гормону залежить від сезону року. У старих мишей зростання титру ТСФ більше порівняно із дорослими тваринами і спостерігається вже на мінімальну дозу мелатоніну.

2. Мелатонін *in vivo* у людей літнього віку із ХІХС сприяє появі нічного піку титру ТСФ. Більш ефективною у його збереженні через 3 міс. лікування була добова доза мелатоніну 1,5 мг, а не традиційна 3,0 мг.

3. У старих мишей із гіперфункцією епіфіза відновилась здатність кортикостерону залежно від сезону змінювати *in vitro* вміст ТСФ у тимичному супернатанті.

Перспективи подальших досліджень. Дослідження впливу мелатоніну *in vitro* на здатність стромы тимусів тварин різного віку до секреції ТСФ залежно від часу доби. Дослідження ефективності впливу довготривалого прийому мелатоніну на циркадіанні відносини рівня тимичного гормону і глюкокортикоїдів у людей літнього віку.

Література

1. Бутенко Г.М., Лабунец І.Ф., Коркушко О.В., і др. Коррекция нарушений циркануальных ритмов функционального состояния иммун-

ной и эндокринной систем пептидным фактором эпифиза эпителиальным у больных хронической ишемической болезнью сердца пожилого и старческого возраста //Журн. АМН України.-2005.-Т.11, №1.-С.105-116.

2. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. Хронобиология и хрономедицина.- М.: Триада-Х, 2000.- 488 с.
3. Коркушко О.В., Хавинсон В.Х., Бутенко Г.М., Шатило В.Б. Пептидные препараты тимуса и эпифиза в профилактике ускоренного старения.-СПб:Наука, 2002.-202 с.
4. Лабунец І.Ф. Возрастные особенности изменений функций тимуса под влиянием глюкокортикоидов: роль факторов эпифиза//Тез.УІ Междунар. Симп."Биологические механизмы старения" (г.Харьков, 26-29 мая 2004 г.) Харьков, 2004.-С.40.
5. Лабунец І.Ф., Бутенко Г.М., Драгунова В.А. и др. Пептидные факторы эпифиза и ритмы функций тимуса и костного мозга у животных при старении // Успехи геронтологии.- 2004. - Вып.13.-С.81-89.
6. Лабунец І.Ф. Влияние мелатонина на биоритмы функционального состояния тимуса, иммунной системы и коры надпочечников у пожилых людей//Пробл. старения и долголетия.- 2005.- Т.14, №4. - С.313-322.
7. Лакин Г.Ф. Биометрия.-М.: Высшая школа, 1990.- 350 с.
8. Труфакин В.А., Шурлыгина А.В. Циркадная организация нейроэндокринной регуляции иммунного гомеостаза // Иммунофизиология. Под ред Е.А.Корневой.- СПб:Наука, 1993.- С. 465-502.
9. Bach J.F., Dardenne M., Bach M.A. Demonstration of a circulation thymic hormone in mouse and in man//Transplant. Proc.-1973.- Vol.1, N1.-P.99-104.
10. Reiter R.J. Experimental observations related to the utility of melatonin in attenuating age-related diseases//Adv. Gerontology (St.-Peterburg).- 1999.-N3.- P.121-132.
11. Saintz R.M., Mayo J.C., Reiter R.J. et al. Melatonin regulates glucocorticoids receptor an answer to its antiapoptotic action in thymus // FASEB 1999-Vol.13, N12.-P.1547-1556.
12. Savino W., Dardenne M. Neuroendocrine control of thymus physiology//Endocrine reviews.-2000.- Vol.21, N4.-P.412-443.

MECHANISMS OF EPIPHISIAL INFLUENCE ON AGE-RELATED BIORHYTHMICAL FLUCTUATIONS OF THE THYMIC ENDOCRINE FUNCTION

I.F.Labunets

Abstract. It was investigated the influence of pineal gland's factors *in vitro* and *in vivo* on rhythms of thymic serum factor (FTS) and its circadian relations with corticosteroids in aging. Melatonin increased *in vitro* FTS content in thymic stroma supernatant of young mice CBA in all seasons but the mostly in summer and autumn. In old mice the sensitivity of thymic stroma increased already on minimal melatonin dose. In old people melatonin treatment had stimulatory effect on the nocturnal peak of FTS level. More effective in supporting of FTS peak in 3 months was daily melatonin dose 1,5 mg against 3,0 mg. Pineal hyperfunction in old mice restored the seasonal possibility of corticosterone to decrease *in vitro* FTS content in thymic supernatant.

Key words: biorhythms, aging, pineal gland, thymic serum factor, corticosteroids

Institute of gerontology of the AMS of Ukraine (Kiev)
Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №4.- P.95-98
Надійшла до редакції 19.06.2006 року

УДК 616.72-002.77-039-085.276.3-036.8-07

*І.В.Летік, О.В.Сокруто, Н.К.Александрова***ДОСВІД ХРОНОФАРМАКОЛОГІЧНОЇ ОЦІНКИ ЛІКУВАЛЬНОГО ЕФЕКТУ НІМЕСИЛУ ПРИ РЕВМАТОЇДНОМУ АРТРИТІ**Кафедра факультетської терапії (зав. – проф. В.М.Хворостінка)
Харківського державного медичного університету

Резюме. Обстежено 43 хворих на ревматоїдний артрит. При вивченні коливань клініко-лабораторних показників протягом дня до призначення німесилу закономірної динаміки не відзначалося. Застосуванням німесилу показано, що призначення його за 1 год до

максимальної артралгії ефективніше за стандартний його прийом.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, німесил, хронофармакологічна оцінка.

Вступ. В Україні на ревматоїдний артрит (РА) страждає 0,4% (170 тис.) населення [6]. Одною з основних складових комплексної терапії РА є використання нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). Удосконалення протизапальної терапії відбувається, в основному, за рахунок введення в практику охорони здоров'я нових лікарських засобів, які не завжди мають переваги перед тими, що використовували раніше, ні за ефективністю, ні за переносимістю [1,2,3,4,5,7,9]. На теперішній час є вказівки про закономірну часову циклічність (циркадність) клініко-лабораторних прояв РА, що зумовлює необхідність оптимізації протизапальної терапії за рахунок синхронізування використання відповідного лікарського засобу з максимальною вираженістю клінічних проявів РА [8].

Мета дослідження. Визначити хронофармакологічну оцінку лікувального ефекту німесилу при РА.

Матеріал і методи. В умовах ревматологічного відділення Харківської обласної клінічної лікарні обстежено 43 хворих (37 жінок і 6 чоловіків) на РА. Середній вік хворих - $51,6 \pm 7,5$ року, тривалість захворювання від 4 до 17 років. Всім хворим проведено комплексне обстеження: визначення функціонального стану опорно-рухового апарату, рентгенологічне дослідження уражених суглобів, дослідження показників гемограми, коагулограми, гострофазових показників сироватки крові, функціонального стану печінки та нирок. Діагноз РА встановлювали відповідно до критеріїв Американської ревматологічної асоціації. У всіх хворих спостерігалася суглобова форма захворювання. Переважала повільно прогресуюча форма перебігу РА (38 хворих -97%), у 5 осіб був швидко прогресуючий перебіг захворювання (3%). У 27 осіб (65%) виявлений запальний процес II ступеня активності, I ступінь - у 9 хворих, III - у 7; функціональний тест Lee склав від 6 до 24 балів. У 26 пацієнтів відмічався серопозитивний, у 17 - серонегативний РА.

Функціональні порушення суглобів (ФПС) I ст. виявлено у 12 пацієнтів (18%), ФПС II ст. - у 24 (65%), ФПС III ст. - у 7 (17%). Переважно уражені суглоби: проксимальні міжфалангові та п'ястнофалангові - 100%, променевоzap'ястні -

84%, гомілкові - 60%, колінні - 59%. При рентгенографії суглобів I стадія виявлена в 6 хворих, II - у 18, III - у 16 та IV - у 3 хворих.

У дослідження не включали пацієнтів, що в анамнезі мали непереносимість цеλεкоксибу або інших НПЗП, з тяжкими супутніми захворюваннями (в т.ч. суглобів), з пептичною виразкою в анамнезі, та пацієнтів, яким внутрішньосуглобово вводили глюкокортикостероїди.

Результати дослідження та їх обговорення. Після госпіталізації всім хворим відмінялася протизапальна терапія. Наприкінці другої доби у всіх пацієнтів відмічалася загострення РА. Протягом наступної доби хворі знаходились у ліжку. Для визначення добових коливань активності РА в 6, 11, 18 та 23 години визначали індекс болісних суглобів за методом Річі, ШОЕ, кількість лейкоцитів, ревматоїдний фактор (РФ), С-реактивний протеїн (СРП). На наступну добу хворих рандомізовано розподілили на дві ідентичні групи залежно від режиму терапії. При вивченні коливань показників протягом дня до призначення німесилу закономірної динаміки не відзначалось.

Як НПЗП нами використаний німесил, виробництва компанії "BERLIN-CHEMIE AG (MENARINI GROUP)", - селективний інгібітор ЦОГ-2, що має анальгетичну, протизапальну та жарознижувальну дію. Препарат призначався на тлі прийому базисних препаратів.

Пацієнти 1-ї групи приймали 100 мг німесилу після їжі о 7.00 та 200 мг о 19.00 годині. Призначення більшої дози препарату ввечері дає можливість поліпшити стан хворого після пробудження на наступну добу. Хворим 2-ї групи 200 мг німесилу призначали за 1 годину до максимальної вираженості болю та 100 мг - через 12 годин після прийому першої дози. Таким чином, в 2-й групі призначення більш високої дози німесилу синхронізувалося з максимальними артралгіями. Лікування тривало 7 діб. Ефект оцінювали за стандартними клінічними критеріями: ранішня скутість, рівень болю в стані спокою, при рухах і в нічні години за 10-бальною візуальною аналоговою шкалою (ВАШ), болісність суглобів у балах, кількість болісних суглобів, кількість суглобів, що запалені, об'єм рухів в уражених суглобах. Максимальна вираженість артралгії у всіх пацієнтів спостерігалася вранці - від 6 до 8 години.

При вивченні коливань показників протягом дня до прийому німесилу (на тлі загострення РА без будь-якої терапії) у хворих із загостренням РА суттєвих циркадних коливань клініко-лабораторних показників захворювання не реєструвалось. При аналізі динаміки основних клініко-лабораторних показників РА під впливом різних режимів призначення німесилу виявлено, що сумарні результати лікування в 1-й та 2-й групах ідентичні: у кожній групі вірогідно зменшився біль та ранішня скутість, індекс Річі. При зіставленні індивідуальних результатів терапії залежно від способу призначення німесилу виявлено, що результати, які отримані в 1-й групі, не можна розцінити як вірогідні: ранкова скутість зникла в 7 хворих, рівень болю за ВАШ на 4-6 см у стані спокою відмічено у 8 хворих, при рухах - в 11 хворих і в нічні години - у 14, кількість болісних суглобів зменшилась у 19 хворих, кількість суглобів, що запалені, зменшилась у 21 хворого; об'єм рухів в уражених суглобах збільшився в 11 пацієнтів ($p > 0.05$). У 2-й групі одержано вірогідне покращання: ранішня скутість зникла у 18 хворих, рівень болю за ВАШ на 4-6 см у спокої відмічено у 28 хворих, при рухах - у 21 хворого і в нічні години - у 29, кількість болісних суглобів зменшилась у 31 хворого, кількість суглобів, що запалені, зменшилась у 34 хворих; об'єм рухів в уражених суглобах збільшився у 26 пацієнтів ($p < 0,05$). Ці відмінності можна пояснити тільки раціональною синхронізацією більш високої разової дози німесилу з максимальною вираженістю больового синдрому.

Висновок

Використання хронофармакологічного принципу призначення німесилу (або іншого НПЗП) дає можливість раціонально синхронізувати досить великі дози НПЗП з періодом найбільшого прояву больового синдрому.

EXPERIENCE OF A CHRONOPHARMACOLOGICAL ASSESSMENT OF THE THERAPEUTIC EFFECT OF NIMESIL IN RHEUMATOID ARTHRITIS

I.V.Letik, O.V.Sokruto, N.K.Alexandrova

Abstract. Forty three patients with rheumatoid arthritis where examined. When studing variations of the clinico-laboratory parameters during the daytime, nj regular dynamics was noted prior to the prescription of nimesil. By using nimesil it was demonstrated that its administration 1-hour prior to maximum arthralgia is more efficient than its standart regimen.

Keys words: rheumatoid arthritis, nimesil, chronopharmacological assessment.

State Medical University (Kharkiv)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №4. - P.99-100

Надійшла до редакції 8.06.2006 року

Перспективи подальших досліджень. З урахуванням подальших розробок нових НПЗП перспективним напрямком є вивчення поряд з іншими ефектами хронофармакологічної оцінки лікувальних ефектів НПЗП, що рекомендуються до використання в лікувальній практиці.

Література

1. Дзяк Г.В., Викторов А.П., Гришина Е.И. Нестероидные противовоспалительные препараты. – Киев: МОРИОН, 1999. – 122 с.
2. Дзяк Г., Симонова Т., Гетман М. Нимесулид в лечении больных ревматоидным артритом и остеоартрозом // Doctor. – 2002.-№ 1. – С. 48-51.
3. Заліська О.Н. Фармакоэкономический анализ нестероидных противовоспалительных препаратов для лечения больных с ревматоидным артритом в Украине // Укр. ревматол. ж. – 2002.- № 3(9). – С. 27-31.
4. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита с позиции доказательной медицины: новые рекомендации // Рус. мед. ж. – 2002.- №6. - С.1-15.
5. Насонова В.А. Ревматические болезни. Руководство по внутренним болезням. – М.: Медицина. 1997.- 519 с.
6. Тер-Вартаньян С.Х., Ковганич Т.А., Солнцева Т.М., Шебеко Н.В. Опыт применения ранселекса у больных ревматоидным артритом // Ортопедия, травматол. и протезир. – 2004.- № 1.- С.72-80.
7. Bianch M.A. Randomised, Double-blind, Clinical Trial Comparing the Efficacy of Nimesulide, Celecoxib and Rofecoxib in osteoarthritis of the Knee // Drugs.-2003.-V.63 (Suppl.1).- P.37-46.
8. Harkness J.A. // Brit. med. J. – 1982. – Vol.284.– P. 551-554.
9. Platelet function is inhibited by non-selective non-steroidal antiinflammatory drugs but not by cyclo-oxygenase-2-selective inhibitors in patients with rheumatoid arthritis /E.A.J. Knijff-Dutemer, E.M. Kalsbeek-Batenburg, J. Koerts et al. // Rheumatology.-2002.-Vol. 41.-P. 458-561.

УДК 612.1:612.017.2]-019

*І.Ф.Мешишен, Е.Л.Ленга, Н.П.Григор'єва***ХРОНОРИТМИ ПОКАЗНИКІВ
АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ КРОВІ ЩУРІВ**Кафедра медичної хімії (зав. – проф. І.Ф.Мешишен)
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

Резюме. Досліджено хроноритми показників антиоксидантного захисту крові (активність каталази, супероксиддисмутази, вміст церулоплазміну, відновленого глутатіону, HS-груп) за умов природного (16,5 годин світла) та експериментального (12 годин світла, 12 годин темряви) освітлення. Встановлена зале-

жність показників антиоксидантного захисту крові від тривалості світлового дня.

Ключові слова: хроноритми, кров, каталаза, супероксиддисмутаза, церулоплазмін, відновлений глутатіон, HS-групи.

Вступ. Як відомо [2], живий організм об'єднує безліч ритмічних процесів, які протікають на всіх рівнях його організації – від субклітинного до організмового. Спектр біологічних ритмів виняткові широкий: він включає коливання з періодами від часток секунди до багатьох років. Головною роллю у цьому спектрі відіграють циркадіанні ритми, період яких визначається добовим обертанням Землі. Циркадіанному ритму підпорядковані всі функції живого організму – від біохімічних процесів, що протікають у клітині, до поведінки. Таким чином, циркадіанні ритми біохімічних показників в органах і тканинах є індикаторами стану організму за умов, як фізіологічної норми, так і патології.

На сьогодні чітко встановлено [7], що здоров'я організму визначається потужністю його антиоксидантної системи, направленої на знешкодження активних форм кисню та різноманітних радикалів.

Мета дослідження. Встановити фотоперіодичні зміни показників антиоксидантного захисту крові за умов фізіологічної норми.

Матеріал і методи. Досліди проведені в червні-липні на 40 статевозрілих безпородних білих щурах-самцях, масою 170-180 г. Фотоперіодичні зміни в організмі тварин моделювали впродовж тижня за допомогою двох режимів: 12 годин темряви (20.00-8.00): 12 годин світла (500 лк, 8.00-20.00) (дослідна група тварин). Тварини контрольної групи знаходилися в умовах 16,5±0,5 годин світла: 7,5±0,5 годин темряви. За 24 години до експерименту тварин утримували без їжі з вільним доступом до води. Евтаназію проводили шляхом декапітації під легким ефірним наркозом впродовж світлового періоду доби з інтервалом 4 години (о 8.00, 12.00, 16.00 і 20.00). Цільну кров стабілізували розчином ЕДТА (1 мг/мл крові), розділяли на плазму (центрифугування при 3000 об/хв, 15 хв) і еритроцити (з триразовим промиванням охолодженим фізіологічним розчином натрію хлориду). У плазмі крові визначали вміст церулоплазміну (ЦП) [3] і HS – груп [6], в цільній крові – активність супероксиддисмутази (СОД) [1] і каталази (КА) [4], в еритроцитах – вміст відновленого глутатіону (ВГ) [5]. Отримані результати оброблені методом варіаційної статистики.

Результати дослідження та їх обговорення.

Протягом природного світлового періоду доби вміст ВГ в еритроцитах контрольної групи тварин знижується і досягає мінімального значення о 16 годині (табл.). Рівень цього показника о 8.00 і 20.00 був однаковим і складав в середньому 2,4 ммоль/мл. Аналогічних змін зазнавав вміст у плазмі крові сполук з тіоловими групами (HS – групи). Активність каталази крові протягом світлового періоду доби залишалася високою з піком активності о 12 годині. На цей же період доби активність СОД була мінімальною. Рівень ЦП – основного антиоксиданту плазми крові – знизився до мінімального значення о 16.00 і склав 141±8,6 мг/мл. О 20.00 спостерігається зростання його рівня до 250±12,4 мг/мл.

Отже, динаміка вмісту ЦП, ВГ та HS – груп у крові щурів протягом світлового періоду доби влітку полягає у поступовому зниженні цих показників до мінімальних значень о 16.00 з подальшим підвищенням до 20.00. Досліджувані антиоксидантні ферменти змінювали свою активність тільки о 12.00: каталази – зростала, а СОД – знижувалась.

Зменшення тривалості світлового періоду доби за експериментальних умов (12 годин світла : 12 годин темряви) змінювало хроноритми показників антиоксидантного захисту крові. Так, вміст ВГ еритроцитів мінімальний о 8.00, зростає до 16.00 і знову знижується до 20.00. Рівень ЦП у плазмі крові знизився майже в 2 рази від 8.00 до 20.00. Активність ферментів знешкодження активних форм кисню ($O_2^{\cdot-}$ і H_2O_2) залишалася стабільною впродовж доби, лише о 16.00 активність каталази знизилась у 1,9 рази, а СОД – зросла в 1,2 рази.

Таким чином, зменшення тривалості світлового періоду доби змінює термін і напрямок активності антиоксидантних ферментів. Так, за умов природного освітлення, максимальна активність каталази крові спостерігалась о 12.00, а при експериментальному зменшенні тривалості світлового періоду доби – мінімальна о 16.00. Активність СОД – мінімальна о 12.00 при природному освітленні і максимальна о 16.00 за експериментальних умов.

Хроноритми показників антиоксидантного захисту крові щурів (M±m, n=5)

Показники, що вивчалися	Період дослідження							
	8.00		12.00		16.00		20.00	
	К	Д	К	Д	К	Д	К	Д
Церулоплазмін, мг/г	300±15,6	367±18,4*	220±12,6	270±11,8*	141±8,6	230±9,4*	250±12,4	184±8,7*
Каталаза, мкмоль/хв.л	15,7±0,41	17,8±0,46*	21,4±0,52	19,2±0,44*	16,4±0,31	10,5±0,28*	15,6±0,82	12,6±0,26*
Супероксиддисмутаза, Од/л	14,6±0,34	14,3±0,28	12,4±0,16	13,6±0,31*	13,3±0,37	16,8±0,41*	14,6±0,26	16,6±0,27*
Відновлений глутатіон, мкмоль/мл	2,34 ±0,082	1,80 ±0,091*	1,91 ±0,084	2,20 ±0,11	1,2 ±0,12	2,40 ±0,141*	2,48 ±0,132	2,08 ±0,092
HS-групи, мкмоль/мл	0,446 ±0,005	0,319 ±0,004*	0,357 ±0,006	0,241 ±0,003*	0,250 ±0,006	0,240 ±0,006	0,337 ±0,007	0,317 ±0,009*

Примітка. К - контроль; Д - дослід; * - вірогідність різниці між контрольною та дослідною групами (p≤0,05)

Отримані дані хроноритмів показників антиоксидантного захисту крові можуть бути пояснені циркадіанною зміною рівня ендogenous мелатоніну – найважливішого антиоксиданта організму [8].

Висновок

Величина та характер змін показників антиоксидантного захисту крові залежить від тривалості світлового дня.

Перспективи подальших досліджень. Дослідити хроноритми антиоксидантної системи крові за умов однакової тривалості природнього та експериментального світлового дня.

Література

1. Дубинина Е.Е., Сальникова Л.А., Ефимова Л.Ф. Активність и изоферментный спектр супероксиддисмутази эритроцитов и плазмы крови // Лаб. дело. – 1983. - №10. – С.30-33.
2. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. Хронобиология и хрономедицина. – М.: “Триада – X”, 2000. – 488 с.

3. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике : в 2 т.- Мн.:Интерпрессервис,2003.-Т.2.- С.74-75.
4. Королюк М.А., Иванова Л. И., Майорова И.Г. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело.- 1988.- №1.-С.16-19.
5. Мещишен И.Ф. механизм действия четвертичных аммониевых соединений (этония, тиония, додекония и их производных) на обмен веществ в норме и патологии: Дис... д-ра биол. наук.-Черновцы, 1991.- 254с.
6. Мещишен И.Ф., Григор'єва Н.П. Метод кількісного визначення HS-груп у крові // Бук. мед. вісник.-2002.-Т.6,№2.-С.190-192.
7. Мещишен И.Ф., Пішак В.П., Григор'єва Н.П. Основи обміну речовин та енергії: Навчальний посібник.-Чернівці: Медуніверситет, 2005.- 192с.
8. Мещишен И.Ф., Пішак В.П., Заморський І.І. Мелатонін : обмін та механізм дії // Бук. мед. вісник.-2001.-Т.5,№2.-С.3-15.

CHRONORHYTHMS OF INDICES OF RAT BLOOD ANTIOXYDANT DEFENCE

I.F.Meshchysheva, E.L.Lenga, N.P.Grigorieva

Abstract. The authors have studied the chronorhythms of the blood antioxidant defence parameters (the activity of catalase, superoxide dismutase, the content of ceruloplasmin, reduced glutathione, HS-groups) under conditions of natural (16 hours of light) and experimental (12 hours of light, 12 hours of darkness) of illumination. A dependence of the blood antioxidant defence parameters on the duration of the photoperiod has been established.

Key words: chronorhythms, blood, catalase, superoxide dismutase, ceruloplasmin, reduced glutathione, HS-groups.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №4.- P.101-102

Надійшла до редакції 14.06.2006 року

УДК 616-006:577.3+331.1-058

*И.П.Москаленко, Е.Н.Сухина, Н.А.Никифорова, П.П.Сорочан, И.А.Громакова***ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МАРКЕРНЫХ РИТМОВ ЦИРКАДНОЙ ФУНКЦИИ В ОЦЕНКЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ**Институт медицинской радиологии им. С.П.Григорьева АМН Украины, г. Харьков,
Харьковский государственный медицинский университет

Резюме. Обобщены литературные данные и приведены результаты собственных исследований о состоянии суточных ритмов основных гомеостатических систем здоровых и больных злокачественными новообразованиями. Определена значимость маркерных

ритмов в оценке качества жизни онкологического больного.

Ключевые слова: суточные ритмы, клетки крови, кортизол, мелатонин, двигательная активность, качество жизни.

При оценке качества жизни (КЖ) в онкологии можно выделить две основные предпосылки целесообразности использования этого показателя:

1. Для определения эффективности лечения, что особенно важно при мультицентровых рандомизированных исследованиях. Показатель КЖ зачастую является ведущим в сравнительной оценке различных режимов проведения специальной терапии [10, 19].

2. В качестве прогностического фактора выживаемости и оценки толерантности больного к лечению.

Важным моментом является подбор объективных критериев, позволяющих оценить КЖ. Приемы для определения состояния пациента включают анализ общего статуса больного и оценку самим больным КЖ, согласно опроснику [1, 14]. Основой таких опросников является многомерность понятия КЖ, включающего физические, психологические и социальные факторы. Несмотря на разносторонность информации, собираемой опросниками, интерпретация ее часто затруднительна и не дает возможности объективно провести межиндивидуальное сравнение.

Mormout и др. [18] отмечают, что на сегодняшний день еще не накоплено достаточно знаний о каком-либо биологическом базисе для объективной оценки КЖ. Одним из подходов к решению этой задачи является исследование циркадных (суточных или околосуточных) ритмов гомеостатических параметров у онкологических больных. Изменение или десинхронизация биоритмов представляются наиболее ранними признаками функциональных расстройств и наступают задолго до структурных нарушений. Суточная периодичность и эндогенный характер ритмической организации гомеостаза, показанные в исследованиях последних лет [15, 17], позволили охарактеризовать этот процесс как циркадную функцию.

В последние годы ведутся углубленные исследования суточной (околосуточной) ритмичности различных физиологических показателей и изучение молекулярных механизмов циркадных ритмов млекопитающих [5]. Описаны 12 специфических генов, генерирующих внутриклеточные циркадные колебания, и частично определены механизмы их формирования. В частности, веду-

щая роль отводится гену *Per 1*, который осуществляет связь циркадной системы с белками-регуляторами клеточного цикла [12, 23]. "Клеточные часы" координируются ведущим пейсмекером циркадианного периодизма – супрахиазматическими ядрами гипоталамуса (СХЯ) через их нейроэндокринный посредник – эпифиз. Являясь центральным осциллятором, СХЯ генерируют циклы двигательной активности, снабжающие, координируют «периферические осцилляторы». Последние представляют собой циркадианные подсистемы, каждая из которых определяет ритмическое колебание той или другой функции [2]. Расстройство центральной регуляции циркадных ритмов повышает риск развития рака у животных и человека [8].

Организму-опухоленосителю свойственны как нормальные, так и измененные циркадные ритмы. Причем, десинхронизация параметров, характеризующих циркадный ритм (снижение амплитуды, фазовые сдвиги и изменение периода) отмечаются не только на поздних стадиях ракового процесса.

Цель представляемой работы – обобщить литературные данные последних лет и собственные исследования о состоянии суточных ритмов основных гомеостатических систем у больных злокачественными новообразованиями для использования маркерных ритмов в оценке качества жизни при лечении онкозаболеваний.

Суточные ритмы основных гомеостатических параметров здоровых людей и больных злокачественными новообразованиями

Отражением временной периодичности функционирования основных гомеостатических систем являются суточные хронограммы гематологических, иммунологических, биохимических, гормональных и физиологических показателей.

1. Суточные хронограммы кровяных и иммунокомпетентных клеток. Согласно данным последних работ [21] и собственных исследований у здоровых людей и онкологических больных функциональная активность кровяной и иммунной систем представлена широким спектром суточных колебаний количества клеточных элементов в периферической крови. Циркадным колебаниям подвержены клетки всех ростков кроветворения. Однако наиболее выра-

женные суточные колебания характерны для нейтрофильных гранулоцитов и общего количества лейкоцитов с максимумом (акрофазой) в вечернее время. Хорошо воспроизводимые циркадные вариации наблюдаются и для клеток лимфоидного ряда с акрофазой от 00:00 до 01:00 час. Представляя гетерогенную популяцию клеток, выполняющих иммунные функции, разнообразие субпопуляции лимфоцитов также поддается циркадной периодичности. Лимфоидные органы освобождают в кровь на 50-60% больше лимфоцитов ночью, чем днём. Этот ритм состоит из 3-х последовательных волн: В-клеток с пиком около 22:00, CD3 и CD4 Т-клеток с пиком около 01:00 и NK-клеток – около 09:00 час. Циркадная организация иммунной системы также является составной частью временной программы целостного организма. В частности, временная периодичность иммунных функций составляет единое целое с циркадным циклом сна [17].

Онкологическим больным свойственны как нормальные, так и измененные циркадные ритмы показателей кроветворения и иммунитета. Чаще всего существенные нарушения (смещение максимума, снижение амплитуды) наблюдаются только на поздних стадиях развития онкологического процесса или при метастазировании в костный мозг [22]. Нами показана четкая циркадная периодичность изменения общего количества лейкоцитов, относительного содержания нейтрофилов и лимфоцитов в периферической крови больных РГЖ, женской половой сферы и ректальным раком независимо от стадии заболевания.

Вместе с тем, у больных меланомой Н.Ф.Гамалея и сотрудники [11] отмечали нарушение циркадной ритмичности NK-клеток и фагоцитарной активности нейтрофилов, которые зависели от распространенности ракового процесса.

Достоверное уменьшение количества CD8-клеток (Т-супрессор/ цитотоксическая субпопуляция) с утратой нормального циркадного ритма и повышение NK-клеток (CD16 субпопуляция) Focan С. и др. наблюдали у больных раком легкого даже при I и II стадиях заболевания. Тем не менее, субпопуляции CD2 лимфоцитов (общие Т-клетки), CD4 и CD20 у больных как с I-II, так и III-IV стадиями заболевания сохраняли циркадную ритмичность. Авторы допускают, что ассоциация РЛ с перераспределением субпопуляций лимфоцитов и изменением их 24-часового профиля может быть связана с функциональным расстройством иммунной системы [9]. Длительный десинхроз взаимосвязи отдельных звеньев иммунной системы может служить негативным прогностическим фактором течения опухолевого процесса.

2. Циркадные ритмы функциональной активности эндокринной системы представлены периодическими колебаниями уровней концентрации гормонов в периферической крови. Практически все показатели эндокринной системы имеют четкий суточный или околосуточный

ритм. Как правило, в первой половине ночи у человека повышается продукция тропных гормонов гипофиза – СТГ, ТТГ, а ближе к утру – АКТГ [3]. Наиболее устойчивые и высокоамплитудные ритмы отмечены для кортизола и мелатонина у человека с нормальным режимом сна и бодрствования. Максимальный уровень кортизола наблюдается рано утром, а мелатонина – в первой половине темного периода. Изменение нормального циркадного профиля этих ритмов описано при различных локализациях опухоли у пациентов с низким общим статусом и большими размерами опухоли. Снижение суточной амплитуды уровней кортизола и мелатонина у этих больных является индикатором ослабления или потери циркадной временной организации индивида. Нормализация ритма секреции глюкокортикоидов надпочечниками у больных мелкоклеточным РЛ коррелировала с повышением чувствительности опухоли к лечению [9].

Вместе с тем, Haus и др. [13] наблюдали сохранение групповых циркадных ритмов концентрации сывороточного кортизола, мелатонина и некоторых цитокинов у пациенток с метастатическим РГЖ. Однако на индивидуальном уровне циркадная ритмичность этих показателей существенно изменялась у больных с плохим статусом, большими размерами остаточной опухоли или печеночными метастазами. Потеря или нарушение суточных ритмов кортизола у больных с метастатическим РГЖ коррелировала с меньшей продолжительностью жизни [20]. В отдельных публикациях [6,7] отмечается изменение ритмов плазменного мелатонина, кортизола и пролактина у женщин с гормонозависимым РГЖ, тогда как при гормонезависимом РГЖ циркадная ритмичность сохранялась.

При обследовании нами 97 больных раком грудной железы, шейки матки, ректальным раком сохранность суточных ритмов секреции мелатонина обнаружена только у 2 больных РГЖ и у 3 – раком шейки матки. Остальные больные этих локализаций и все – раком прямой кишки, в утреннее и вечернее время имели одинаковый или инвертированный ритм секреции мелатонина.

3. Циркадные колебания общепатологических показателей. Наиболее досконально позволяют изучить нарушение временной структуры организма в условиях патологических состояний неинвазивные методы клинической диагностики, которые базируются на анализе общепатологических параметров, представляющих интегральное отображение циркадной организации гомеостаза. Основой неинвазивных методик объективизации состояния пациента, оценки его циркадного профиля и КЖ является изучение физиологического состояния сердечно-сосудистой системы как одной из основных интегральных ритмически модулированных систем организма. Сочетание таких показателей, как частота сердечных сокращений (ЧСС), артериальное давление (АД),

температура тела широко используются в хронобиологических исследованиях.

Однако в последние годы внимание исследователей сосредоточено на значимости показателей отдыха-активности или сна-бодрствования [16,18] в оценке общего статуса онкологического больного и прогноза заболевания. Суточные колебания этого ритма являются отражением сохранности эндогенного циркадного ритма индивида. Для исследования суточного ритма отдыха-активности у здоровых людей и больных метастатическим колоректальным раком Mormont и др. [18] применили актиграфию – непрерывное мониторирование запястных движений на протяжении 24 или 72 часов с помощью специального устройства.

У здоровых людей обнаружены высокие уровни активности в дневное время (150–350 движений/мин) с понижением ночью (0–50 движений/мин), у больных же разность уровней активности в дневное и ночное время была заметно снижена и отличалась выраженной индивидуальной вариабельностью. Авторы применили этот метод для оценки выживаемости на более обширном контингенте больных с той же локализацией опухоли. Полученные результаты показали, что циркадный ритм отдыха-активности является надежным прогностическим тестом выживаемости в совокупности с хорошо известными клиническими факторами прогноза.

Ритмы сна-бодрствования у больных РГЖ, также исследованные актиграфически, носили устойчивый характер только до проведения химиотерапии [4].

Таким образом, приведенные выше данные показывают, что у здоровых людей и онкологических больных циркадная функция организма проявляется на периферии 24-часовой периодичностью гематологических, иммунологических, гормональных и общепфизиологических показателей. Такие высокоамплитудные суточные ритмы, как концентрация мелатонина, кортизола и количества циркулирующих лимфоцитов могут быть выделены в качестве маркеров исследования сохранности циркадной функции при онкологическом заболевании.

Среди неинвазивных методов исследования следует выделить регистрацию количества движений в ночное и дневное время и использование этого теста в качестве критерия прогноза как выживаемости, так и качества жизни онкологического больного.

В целом, анализ представленного материала позволяет заключить, что исследование сохранности ритмической организации гомеостаза онкологического больного является существенным фактором объективизации глобальной оценки КЖ индивида.

Литература

1. Андреева Г.Ф., Оганов Р.Т. Изучение качества жизни у больных гипертонической болезнью // Терапевт. арх. – 2002.–№1. – С.8-16.

2. Арушанян Э.Б., Бейер Э.В. Супрахиазматические ядра гипоталамуса и организация суточного периодизма. // Хронобиология и хрономедицина. Под ред. Комарова Ф.И. и Рапопорта С.И. – М: Триада-Х, – 2000. –С.50-64.
3. Деряпа Н.Р., Мошкин М.П., Постный В.С. Проблемы медицинской биоритмологии. – М.: Медицина, 1985.
4. Ancoli-Israel S., Liu L., Marler MR et al. Fatigue, sleep and circadian rhythms prior to chemotherapy for breast cancer // Support Care Cancer. – 2006. – Vol. 14, N3. – P.201-209.
5. Antoch MP., Kondratov RV., Takahashi JS et al. Circadian clock genes as modulation sensitivity to genotoxic stress // Cell Cycle. – 2005. –Vol.4, N7. – P.901-907.
6. Bartsch C., Bartsch H., Bellham O. et al. Depression of serum melatonin in patients with primary breast cancer is not due to an increased peripheral metabolism // Cancer.- 1991.- Vol.67.- P.1681-1684.
7. Bartsch C., Bartsch H., Flucher S.H. et al. Diminished Pineal Function Coincides with Disturbed Circadian Endocrine Rhythmicity in Untreated Primary Cancer Patients // Ann. NY Acad. Sci. – 1994. –Vol.719. –P.502-525.
8. Davidson AJ., Straume M., Block GD et al. Daily timed meals dissociate circadian rhythms in hepatoma and healthy host liver // Int J Cancer. – 2006. – Vol. 118, N7. – P.1623-1627.
9. Focan C. Chronobiological Concepts Underlying Chronotherapy of Human Lung Cancer // Chronobiol. Intern. –2002. –Vol.19, N1. –P.253-274.
10. Focan C. Pharmaco-Economic Comparative Evaluation of Combination Chronotherapy for Colorectal Cancer // Chronobiol. Int. –2002. – Vol.19, N1. –P.289-298.
11. Gamaleia NF., Skivka LM., Fedorchuk AG et al. Circadian rhythms of cytotoxic activity in peripheral blood mononuclear cells of patients with malignant melanoma // Exp. Oncol. – 2006. – Vol.28, N1. – P.54-60.
12. Gery S., Komatsu N., Baldjan L. et al. The circadian gene per1 play an important role in cell growth and DNA damage control in human cancer cells // Mol. Cell. – 2006. – Vol.22, N3. – P.375-382.
13. Haus E., Dumitsiu L., Nicolau G.V. et al. Circadian rhythms of basic fibroblast growth factor (bFgF) epidermal gF, insulin-like gF-1, insulin-like gF binding protein-3, cortisol and melatonin in women with breast cancer // Chronobiol. Intern. –2001. –Vol.18, N4. –P.709-727.
14. Jensen H.M., Fossa S.D., Bjordal K., et al. Test/Retest Study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire // J. Clin. Oncol. – 1995. – Vol.13. – P.1249-1254.
15. Levi F. From Circadian rhythms to Cancer Chronotherapeutics // Chronobiol. Int. –2002. – Vol.19, N1. –P.1-20.

16. Levi F. Chronotherapeutics: the relevance of timing in cancer therapy // *Cancer Causes Control*. – 2006. – Vol.17, N4. – P.611-621.
17. Mormont M., Langouet A., Claustrat B. et al. Marker rhythms of circadian system function: a study of patients with metastatic colorectal cancer and good performance status // *Chronobiol. Int.* –2002. – Vol.19, N1. –P.141-155.
18. Mormont M.C., Waterhouse J. Contribution of the Rest-Activity Circadian Rhythm of Quality of Life in Cancer Patients // *Chronobiol. Int.* –2002. –Vol.191. – P.313-322.
19. Rich T.A., Shelton C.H., Kirichenko A. et al. Chronomodulated chemotherapy and irradiation: an idea whose Time has come? // *Chronobiol. Int.* – 2002. –Vol.19, N1. –P.191-205.
20. Sephton S.E., Sapolsky R.U., Kraemer H.C. et al. Diurnal cortisol rhythms as a predictor of breast cancer survival // *J. Natl. Cancer Inst.* –2000. – Vol.92, N12. –P.994-1000.
21. Smaaland R., Sothorn R.B., Laerum O.D. et al. Rhythms in Human Bone Marrow and Blood Cells // *Chronobiol. Int.* –2002. –Vol.19, N1. – P. 101-128.
22. Touitou Y., Levi F., Bogdan A. Rhythm alteration in patients with metastatic breast cancer and poor prognostic factors // *J. Cancer Res. Oncol.* – 1995. –Vol.121. –P.181-188.
23. Walissere JR., Bradfield CA. A time to divide: does the circadian clock control cell cycle? // *Dev Cell.* – 2006. –Vol.10, N5. –P.539-540.

USAGE OF MARKER RHYTHMS OF CIRCADIAN FUNCTION IN AN EVALUATION OF THE QUALITY OF LIFE OF ONKOLOGICAL PATIENTS

I.P.Moskalenko, E.N.Sukhina, N.A.Nikiforova, P.P.Sorochan, I.A.Gromakova

Abstract. The authors have summarized bibliographical data and presented the results of their own studies, dealing with the state of the circadian rhythms of the principal homeostatic systems of healthy persons and those afflicted with malignant neoplasms. The significance of marker rhythms in evaluating the quality of life of an oncological patient has been defined.

Key words: circadian rhythms, blood cells, cortisol, melatonin, motional-activity, quality of life.

S.P.Grigoriev Institute of Medical Radiology of Ukraine's AMS (Khar'kov)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №4. - P.103-106

Надійшла до редакції 17.05.2006 року

УДК 612.313

О.В.Мячина, А.А.Зуйкова, А.Н.Пашков, Н.В.Парфенова, А.А.Чепрасова, О.Д.Трофимова

АСИНХРОННЫЙ ХАРАКТЕР ДЕЯТЕЛЬНОСТИ БОЛЬШИХ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ. ЭКСКРЕЦИЯ ОКСИДА АЗОТА

Кафедра биологии с экологией (зав. – проф. А.Н.Пашков)
Кафедра пропедевтики внутренних болезней (зав. – проф. А.В.Никитин)
Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н.Бурденко, Россия

Резюме. Исследован ритм секреции оксида азота (NO) у практически здоровых людей. Изучалась концентрация NO в секрете слюнных желез и ритмичность его секреции. Установлен асинхронный характер работы больших слюнных желез с периодом около 80 минут (каждые 40 минут происходит «переключение» максимума секреции с одной железы на другую). Объем секреции каждой из желез и содержание в нем NO также

изменяется асинхронно. Так как уровень оксида азота в секрете слюнных желез является информативным маркером состояния физиологических и патологических реакций в организме, то его определение можно использовать с диагностической целью.

Ключевые слова: оксид азота, слюнные железы, ритм секреции.

Вступление. Все живое на нашей планете подвержено воздействию ритмических процессов. Согласованная работа эндогенных ритмов на уровне отдельной клетки, ткани, органа поддерживается благодаря постоянству химического состава биологических жидкостей. Это в полной мере относится и к слюне. По своему химическому составу она на 99,0 - 99,4% состоит из воды и 1,0 - 0,6% растворенных в ней органических и минеральных веществ: белков, гликопротеинов, липидов, глюкозы, мочевины, а также электролитов: натрия, кальция, хлоридов,

фосфатов и др. [1,2]. Одним из компонентов секрета слюнных желез является оксид азота (NO). Он играет важную роль в регуляции функций сердечно – сосудистой, бронхолегочной, мочеполовой системы, желудочно – кишечного тракта и др.

В литературе работ, посвященных определению уровня оксида азота в нестимулированном секрете слюнных желез, его суточных колебаний, нами не найдено. Между тем исследование слюны привлекает простотой и удобством сбора материала, неинвазивностью и безболезненностью

этой процедуры, отсутствием риска инфицирования и экономической выгодой.

Слюнные железы, как и другие составляющие нашего организма, работают с определенной периодичностью. Некоторые исследователи считают, что ритм секреции и выделения слюны относится к околочасовым [3]. Сведения о временных колебаниях компонентов слюны малочисленны, плохо сопоставимы и даже противоречивы [2]. Известно, что количество и состав слюны варьируют в широких пределах в зависимости не только от времени суток, но и от принятой пищи, возраста, наличия сопутствующих заболеваний, а также состояния вегетативной и центральной нервной системы [2]. Таким образом, компоненты химического состава слюны могут рассматриваться как интегральные показатели обмена веществ организма в целом. Отсутствие фундаментальных исследований, о каких-либо вариациях оксида азота в слюне способствовало изучению проблемы его содержания.

Цель исследования. Изучить ритм околоушных, подчелюстных и подъязычных слюнных желез в секреции оксида азота.

Материал и методы. В исследование включены 33 практически здоровых человека в возрасте от 17 до 35 лет. Забор секрета слюнных желез производился на протяжении двух часов с интервалами в 20 минут с 9 до 11 часов утра. Секрет слюнных желез собирали при помощи слюносорника (Sarstedt D-51588 Numbrecht), представляющего собой центрифужную пробирку, содержащую контейнер с гигроскопичным тампоном и крышку. Тампоны закладывали в места выводных протоков слюнных желез на 10 минут. Определение оксида азота проводили реактивом Грисса при длине волны 540 нм на спектроколориметре «Spekol 210». Концентрацию NO определяли в 1 мл слюны, учитывая объем выделившейся за это время жидкости. Статистическую обработку данных проводили, используя критерий Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение. Анализ секретов слюнных желез выявил, что в 9 часов утра выделяется наибольшее количество жидкости за время наблюдения в каждой из желез. Уже через 20 минут объем секреции снижается. С 9.20 до 10.40 объем секрета в слюнных железах достоверно не изменяется. Максимальное количество секрета на протяжении всего времени наблюдения отмечается в подчелюстных и подъязычных железах. Очевидно, это связано с тем, что выводные протоки этих желез открываются либо рядом, либо одним протоком на переднем крае уздечки языка.

Уровень оксида азота в секрете слюнных желез в течение всего времени наблюдения неодинаков. Концентрация NO в секрете каждой из слюнных желез представлена большим размахом значений. Возможным объяснением этого может служить наличие многих факторов, влияющих на эти показатели: диета, которой придерживается

исследуемый, индивидуальные особенности клиренса, стресс и др. [5]. Статистически достоверных отличий между этими показателями у мужчин и женщин не выявлено.

Нами определено, что в 9 часов утра наибольший уровень NO наблюдается в правой околоушной железе (ПОУЖ) – 9,57 мкг/мл, спустя 20 минут отмечается снижение концентрации нитратов ($p < 0,05$) – 6,78 мкг/мл. С 9.20 до 10.00 количество оксида азота остается сниженным и существенно не изменяется. К 10:20 вновь происходит прирост NO ($p < 0,05$) и его концентрация составляет 8,26 мкг/мл. В течение последующих 20 минут содержание нитратов снижается до 6,56 мкг/мл (рис. 1).

В секрете подчелюстных и подъязычных желез (ПЧПЯЖ) в 9.00 уровень оксида азота наименьший – 4,73 мкг/мл. К 9.20 активность желез возрастает, содержание нитратов в них – 5,23 мкг/мл и к 9 ч. 40 мин. их количество продолжает увеличиваться и составляет уже 6,17 мкг/мл. В 10.00 часов наблюдается спад секреции NO в подчелюстных и подъязычных железах до 5,09 мкг/мл. К 10.20 концентрация выделяемого оксида азота в смешанном секрете вновь ($p < 0,05$) увеличивается и составляет 8,86 мкг/мл. В течение последующих 20 минут уровень нитратов в секрете железы снижается до 5,89 мкг/мл (рис. 2).

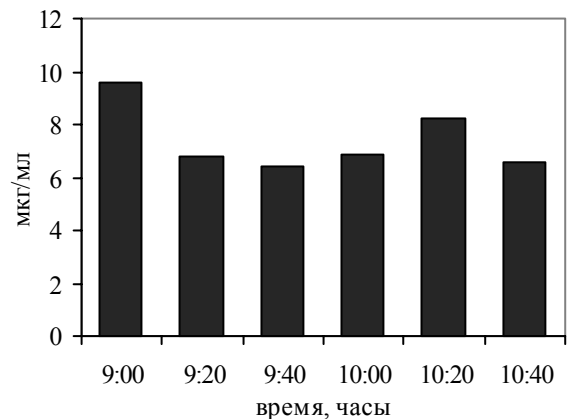


Рис. 1. Уровень секреции оксида азота в правой околоушной железе

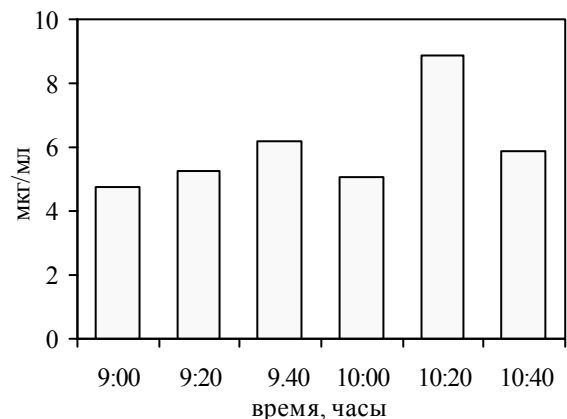


Рис. 2. Уровень секреции оксида азота подчелюстными и подъязычными железами

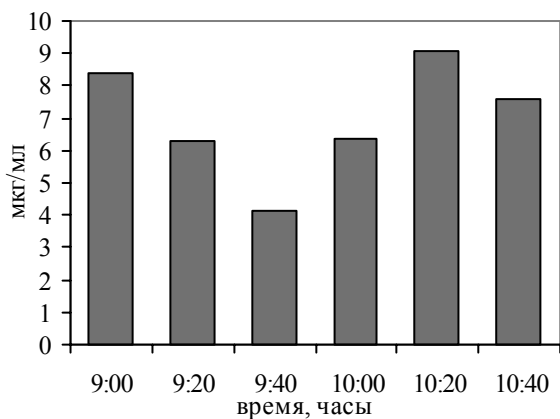


Рис. 3. Уровень секреции оксида азота в левой околоушной железе

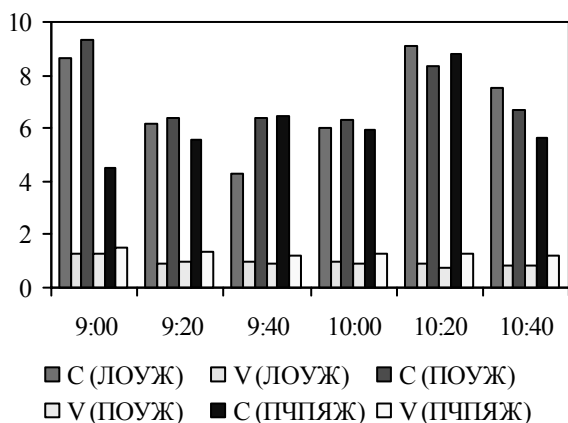


Рис. 4. Зависимость концентрации NO от объема секреции С, мкг/мл – концентрация NO в ЛОУЖ, ПОУЖ и ПЧПЯЖ; V, мл – объем секрета в ЛОУЖ, ПОУЖ и ПЧПЯЖ

В 9.00 часов в левой околоушной железе (ЛОУЖ) – концентрация NO составила 8,41 мкг/мл. Затем на протяжении 40 минут наблюдается снижение нитратов: так, в 9.20 концентрация NO в ее выделениях составляет 6,27 мкг/мл, а к 9.40 снижается до 4,12 мкг/мл. В 10.00 произошло увеличение исследуемого показателя до 6,37 мкг/мл. К 10.20 продолжающийся прирост количества оксида азота в секрете ($p < 0,05$) приводит к максимальной экскреции нитратов левой околоушной железой по сравнению с другими железами – их содержание в ее секрете 9,07 мкг/мл. К 10.40 уровень нитратов снижается до 7,57 мкг/мл (рис. 3).

В результате проведенного исследования, выявили, что в 9 часов максимальное содержание NO в секрете правой околоушной железы, минимальное – в подчелюстных и подъязычных, в левой железе определяются средние значения. При обработке этих данных получены статистически достоверные различия между уровнем NO в секретах каждой из желез ($p < 0,05$). В 9.20 экскреция оксида азота наибольшая в правой слюнной железе, хотя ее показатели достоверно снижаются. К 9.40 происходит инверсия показателей: активность правой околоушной железы про-

должает снижаться, в то время как нарастает активность подчелюстных и подъязычных желез. На протяжении этого периода с 9.00 до 9.40 уровень экскреции нитратов левой слюнной железой постепенно снижается, а с 9.40 на протяжении последующих 40 минут происходит их прирост. К 10.20 вновь происходит достоверная смена доминирующих желез: максимального значения достигают показатели экскреции в левой околоушной слюнной железе.

Таким образом, в работе слюнных желез прослеживается ритм секреторной деятельности выделения оксида азота в виде циклов с периодом около 40 минут. Однако фазы активности каждой из желез смещены друг относительно друга, поэтому, когда одна из желез наиболее активна, в других происходит спад секреции NO. Кроме того, в течение двух часов наблюдения за экскрецией NO каждой из желез, мы обнаружили 2 пика активности с периодом около 80 минут. В связи с этим, в зависимости от того в какое время происходит забор биологического материала, объем секрета каждой из слюнных желез и уровень выделяемых нитратов в секретах у одного и того же человека может быть различным. Это согласуется с данными литературы данными, что скорость секреции слюны подвержена довольно значительным суточным и сезонным колебаниям. Однако обнаружено, что концентрация выделенного NO находится в обратной зависимости от объема секреции (рис. 4). По – видимому, с уменьшением объема происходит концентрирование экскретируемых веществ, что и повышает содержание оксида азота.

Выводы

1. Установлен асинхронный характер работы больших слюнных желез с периодом около 80 минут (каждые 40 минут происходит «переключение» максимума секреции с одной железы на другую). Объем секреции каждой из желез и содержание в нем NO также изменяется асинхронно. С уменьшением объема слюны происходит увеличение уровня экскреции оксида азота.
2. Поскольку железы работают асинхронно, выделяют различный по количеству и концентрации NO секрет, мы полагаем, что для чистоты эксперимента нужно использовать секрет левой и правой околоушных желез, а не смешанную слюну.
3. У практически здоровых людей обнаружены статистически значимые различия в секреции оксида азота в слюнных железах. Наибольшее содержание NO отмечено в правой околоушной железе.
4. При заборе биологического материала необходимо учитывать, что уровень выделяемых оксида азота в секретах слюнных желез у одного и того же человека может быть различным в зависимости от времени суток, поэтому взятие проб должно производиться в строго определенное время.

Перспективы дальнейших исследований.

В дальнейших исследованиях будет изучен характер работы слюнных желез, как по объему секреции, так и по количеству экскретируемых компонентов в течение суток.

Литература

1. Боровский Е.В. Биология полости рта / Е.В.Боровский, В.К.Леонтьев. – М.: Медицина, 1991. – 301 с.
2. Комаров Ф.И. Хронобиология и хрономедицина / Ф.И.Комаров, С.И.Рапопорт. – М.: Триада-Х, 2000. – 488 с.
3. Лебедев Н.Н. Биоритмы пищеварительной системы / Н.Н.Лебедев. – М.: Медицина, 1987. – 256 с.
4. Кобылянский А.Г. Определение оксида азота в сыворотке и плазме крови человека. Метод высокоэффективной жидкостной хроматографии // Биомед. химия. – 2003. – Т. 49, № 6. – С. 597 – 603.
5. Nakaki T. Physiological and clinical significance of NO (nitric oxide) - a review // Keio J.Med.-1994. – Vol.43. – P.15-26.
6. Nathan C., Xie Q. Nitric oxide synthases: roles, tolls and controls // Cell. – 1994. – Vol.79. – P. 915-918

**ASYNCHRONOUS CHARACTER OF GREATER SALIVARY GLANDS ACTIVITY.
NITROGEN OXIDE EXCRETION**

O.V.Myachina, A.A.Zuykova, A.N.Pashkov, N.V.Parfenova, A.A.Cheprasova, O.D.Trofimova

Abstract. The rhythm of the nitrogen oxide (NO) secretion in apparently healthy persons has been studied. The NO concentration in the secretum of the salivary glands and its secretion rhythmicity have been studied. The asynchronous character of the activity of the greater salivary glands with a period of 80 minutes (every 40 minutes there occurs “switching over” of the maximum secretion from one gland to another). The secretion volume of either gland and the NO content in it also changes asynchronously. Since the NO level in the secretion of the salivary glands is and an informative marker of the state of physiological and pathological reactions in the organism. Its estimation may be used for diagnostic purposes.

Key words: nitrogen oxide, salivary glands, secretion rhythm.

N.N.Burdenko State Medical Academy named (Voronezh, Russia)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №4.- P.106-109

Надійшла до редакції 14.06.2006 року

УДК 616.61+616.63-053.2]:577.3

Т.Л.Настаушева, В.П.Ситникова, А.Н.Пашков, Л.В.Ряскина, Г.Г.Волосовец

**ХРОНОБИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПАРАМЕТРОВ МОЧИ
У ДЕТЕЙ С НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ПРИ РАЗЛИЧНОЙ
ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К СТЕРОИДНОЙ ТЕРАПИИ**

Кафедра медицинской биологии и генетики с курсом экологии (зав. - проф. А.Н.Пашков)
кафедра госпитальной педиатрии (зав. – проф. Т.Л.Настаушева)
ГОУ ВПО Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н.Бурденко, Россия

Резюме. Исследованы суточные ритмы экскреции с мочой отдельных веществ (белка, креатинина, маломолекулы альдегида, супероксиддисмутазы) и некоторых параметров мочи (объем, удельный вес, pH) у детей с нефротическим синдромом (НС) при различной чувствительности к стероидной терапии. Выполнено 29 исследований у 20 детей с НС, разделенных на 3 группы: стероидочувствительный, стероидозависимый, стероид-

дореизистентный вариант НС. Обнаружены различия в суточных ритмах экскреции веществ и параметров мочи, более характерные для стероидозависимого варианта НС. Сделан вывод о том, что, возможно, именно этот вариант НС требует индивидуальной хронотерапии.

Ключевые слова: хронобиология, параметры мочи, нефротический синдром.

Вступление. Хронобиология – довольно молодая наука, но уже завоевавшая широкое признание среди исследователей самого различного профиля. Известно, что организму присуща временная структура организации жизнедеятельности и все – от клетки до организма в целом функционирует в определенном ритме. Для здорового организма характерно постоянство ритмической деятельности (ритмостаз), в случае заболевания происходит рассогласование ритмов – десинхронизация, который проявляется по-разному в зависимости от вида патологии. Он бывает внешним –

рассогласование между организмом и внешней средой, и внутренним – рассогласование разных параметров внутри организма.

В отношении биоритмологии почек накоплен обширный материал, который свидетельствует о том, что выделение (экскреция) различных веществ с мочой подчиняется суточным ритмам. Нарушение ритма экскреции воды, белка, электролитов, креатинина описано при большинстве основных заболеваний: пиелонефрите, тубулоинтерстициальном нефрите, хронической почечной недостаточности, но исследования в основном

касались взрослых больных [1,3]. В настоящее время можно считать установленной значимость десинхронизации деятельности почек как проявления ранних функциональных нарушений. Однако нет работ, в которых освещалось бы влияние лечения заболевания на суточные ритмы экскреции веществ с мочой; такие исследования позволили бы сделать первый шаг в хронотерапию заболеваний почек у детей. Хронотерапия уже привлекла внимание многих исследователей тем, что при ее проведении повышается эффективность лечения [4,5].

Цель исследования. Изучить суточные ритмы параметров мочи у детей с нефротическим синдромом (НС) с учетом проводимой стероидной терапии и чувствительности к ней.

Материал и методы. Объектом нашего исследования явились 20 детей с НС, который у всех детей был приобретенным, первичным. Известно, что в патогенезе гломерулонефрита (ГН) важную роль играют процессы свободнорадикального окисления. Одним из продуктов перекисного окисления липидов является малоновый альдегид (МА). Соответственно, существует и антирадикальная (антиоксидантная) система, которая представлена различными группами веществ и ферментов; одним из них является супероксиддисмутаза (СОД). Мы исследовали радикально-антирадикальную активность по двум показателям – М.ДА и СОД в суточном ритме (по экскреции этих веществ с мочой), а также экскрецию жидкости (объем мочи), удельный вес, рН, экскрецию белка и креатинина в суточном ритме у детей с НС. У 20 детей проведено 29 исследований, так как нередко больной обследовался в динамике. Контролем служили данные 10 здоровых детей. Циркадианные ритмы изучаемых параметров мочи у каждого ребенка исследовались до трех суток, каждые 3 часа: в 6.00, 9.00, 12.00, 15.00, 18.00, 21.00, 24.00. По изученным показателям параметров мочи рассчитывались мезор, амплитуда, акрофаза. Расчет производился методом индивидуального и усредненно-группового косинор-анализа.

Условно считали тип суточного ритма дневным при наличии его акрофазы в период активного бодрствования, то есть с 6.00 до 18.00; при констатации акрофазы в период покоя, (с 18.00 до 6.00) тип ритма считался ночным.

Биоритмы параметров мочи у детей с НС проанализированы и сравнены в следующих группах в зависимости от чувствительности к стероидной терапии:

- группа 1 – стероидочувствительный вариант НС (n=19)
- группа 2 – стероидозависимый вариант НС (n=10)
- группа 3 – стероидорезистентный вариант НС (n=9).

Результаты исследования и их обсуждение. Результаты представлены в таблицах 1 и 2. Из таблицы 1 видно, что при стероидочувствительном варианте НС (группа 1), объем мочи максима-

лен в 6.00, минимален в 21.00 и почти во всех порциях превышал объем мочи у детей группы 2 и 3.

Удельный вес мочи во всех порциях, напротив, ниже, чем у детей групп 2 и 3, четкого максимума он не имел, сохраняя показатель – 1010-1012 практически во всех порциях, за исключением 9.00, когда регистрировалось его минимальное значение (1002,6±1,8).

Реакция мочи (рН) у больных этой группы во всех порциях более щелочная, чем в группах 2 и 3. Максимум ее приходился на 9.00, четко выраженного минимума не зарегистрировано.

Креатинин мочи - величина его экскреции у больных группы 1 выше, чем в двух других группах, в подавляющем большинстве суточных порций мочи; максимум приходился на 6.00, минимум - на 18.00.

МА - его экскреция максимальная в 21.00, минимальная - в 9.00. Почти во всех порциях мочи она ниже, чем у больных группы 2, но превышала таковую у больных группы 3.

СОД - максимальная ее активность отмечена в 24.00, минимальная - в 9.00, то есть пики активности почти совпадали с таковыми для МА. Во всех порциях мочи активность СОД ниже, чем у больных группы 2.

Протеинурия - на момент исследования у большинства больных не была нефротической (а у некоторых отсутствовала), поэтому максимум составил 0,51±0,3 г/л (24.00), минимум - 0,18±0,1 г/л (6.00).

У больных со стероидозависимым вариантом НС (группа 2) отмечено следующее: объем мочи небольшой в каждой порции, достоверно отличаясь от такового в группах 1 и 3; максимум его приходился на 12.00, минимум - на 24.00.

Удельный вес мочи, наоборот, почти во всех порциях превышал таковой у больных группы 1, имея достаточный разброс.

Реакция мочи была стойко кислой во всех исследованных порциях (от 5,00±0,00 в 12.00, 15.00 и 24.00) до 5,25±0,36 в 6.00, 9.00 и 21.00.

Экскреция креатинина была довольно низкая, составляя минимально 24,6±10,9 мг% в 12.00, максимально - 71,5±26,6 мг% в 9.00. Экскреция МА имела довольно высокие значения: от 3,04±0,9 ммоль/л в 12.00, до 6,81 ±1,5 ммоль/л в 6.00, достоверно превышая показатели детей группы 1 в 6.00 и 9.00 и группы 3 в 6.00, 21.00 и 24.00. Активность СОД в группе 2 также высокая, причем преимущественно в дневное время (от 9.00 до 21.00) и незначительно снижалась в 6.00 и 24.00. Она достоверно превышала таковую у больных группы 1 во всех порциях, а у больных группы 3 - в порциях на 9.00, 12.00, 15.00 и 24.00, оставаясь также повышенной и в 6.00, и в 18.00, и в 21.00 (без достоверности).

У больных со стероидорезистентным вариантом НС (группа 3) отмечено следующее: объем мочи максимальный в 6.00, минимальный в 21.00, превышая таковой у больных группы 2 в 6.00 и 18.00 (p<0,05). По сравнению с данными

Таблица 1

**Суточный ритм параметров мочи у детей с НС
в зависимости от чувствительности к стероидной терапии (M±m)**

Параметр	Группа	6.00	9.00	12.00	15.00	18.00	21.00	24.00
О, мл	1	221,87±51,4	165,00±46,3	167,50±49,8	186,25±64,0	181,25±60,5	148,12±37,7	153,75±43,8
	2	72,50±19,3	67,50±17,6	106,25±39,5	66,00±22,6	66,25±10,7	63,75±15,5	58,75±10,5
	3	196,43±23,2 **	130,00±35,7	182,86±34,1	114,29±16,2	121,43±13,0	105,71±19,4	182,86±47,1
Уд. в.	1	1012,86±1,8 **	1003,57±1,8	1011,43±3,0 *	1012,86±2,4 **	1012,14±2,1 **	1010,71±3,0 *	1012,14±2,1 **
	2	1026,75±2,7 ***	1018,75±3,0*	1012,50±3,2	1010,75±1,9	1018,25±1,9*	1021,25±3,1*	1023,00±3,9 **
	3	1019,00±1,1 **	1018,29±1,5*	1012,14±1,8	1014,29±1,3	1017,14±2,1	1017,86±2,1*	1012,86±1,8
рН	1	6,44±0,4*	7,22±0,5	6,67±0,5	6,44±0,3	6,33±0,3	6,78±0,4	6,44±0,4*
	2	5,25±0,3	5,25±0,3	5,00±0,0	5,00±0,0	5,12±0,1	5,25±0,3	5,00±0,0*
	3	5,33±0,3	5,33±0,2	5,00±0,0	5,42±0,3	5,83±0,4*	5,67±0,4	5,50±0,2
Кр, мг%	1	83,34±14,7	71,70±12,9	66,92±11,5	65,41±14,9	56,46±8,6	58,25±11,6	78,94±17,7
	2	62,20±19,0*	71,50±26,6	24,62±10,9*	30,56±17,0	30,50±14,2	47,50±20,5	49,33±16,2
	3	64,92±5,9***	63,33±16,2	37,44±3,1	49,71±9,5	52,61±10,4	64,73±7,3**	52,59±10,1
МА, мкмоль/л	1	3,58±0,4**	2,24±0,1	2,92±0,3*	3,58±0,5*	3,65±0,2***	4,10±0,4***	3,87±0,5**
	2	6,81±1,5*	5,64±2,1	3,04±0,9	3,42±1,2	4,22±0,4	5,13±0,8	5,13±0,8
	3	3,02±0,2*	2,10±0,5	2,01±0,3	2,54±0,4	3,10±0,3*	2,98±0,2*	2,81±0,4
СОД, ЕД	1	43,02±3,6*	27,87±5,2	36,61±8,4	36,64±7,0	30,13±7,1	34,59±6,3	48,08±3,8**
	2	64,17±4,9	77,84±0,6*	77,17±0,9*	78,43±1,5*	77,87±0,2*	74,10±9,9	66,77±6,2
	3	36,79±8,0	31,34±10,4	35,75±8,2	28,70±10,4	38,39±12,0	48,66±6,7	28,95±10,4
Б, г/л	1	0,18±0,1	0,37±0,2	0,37±0,2	0,37±0,2	0,29±0,1	0,26±0,1	0,51±0,3
	2	0,05±0,0	0,00±0,0	0,00±0,0	0,00±0,0	0,00±0,0	0,00±0,0	0,00±0,0
	3	1,21±0,7	0,67±0,2	0,59±0,2	0,60±0,2	1,74±0,9	1,21±0,7	0,66±0,2

Примечание. * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001; знаком * справа от цифр отмечены достоверные отличия от минимальных значений показателя в течение суток; выделенным шрифтом отмечено отличие от аналогичного показателя здоровых детей; выделенным цветом отмечены достоверные отличия между группами

Таблица 2

**Результаты косинор-анализа биоритмов параметров мочи у детей
с НС в зависимости от чувствительности к стероидной терапии (M±m)**

Параметры	Группа	Мезор	Амплитуда	Акрофаза (часы:минуты)
О, мл	1	175,20±30,22	79,68±22,16	5:57±2:48
	2	70,39±13,26*	21,33±9,62*	13:43±4:00
	3	151,98±17,16	50,57±10,67	5:00±3:42
Уд. в.	1	1010,77±1,61*	3,39±0,74*	20:37±1:48
	2	1019,82±1,76	7,87±0,58***	2:28±0:12
	3	1016,11±1,05	2,78±0,59	4:24±2:30
рН	1	6,62±0,24***	0,74±0,23*	7:33±2:18
	2	5,14±0,09	0,17±0,10	7:53±3:36
	3	5,44±0,21	0,32±0,14	20:33±5:00*
Кр, мг%	1	72,26±11,30	20,83±4,00**	4:06±1:08
	2	47,90±16,27*	20,46±1,91**	4:24±0:0
	3	56,28±7,85*	11,10±2,01***	2:59±1:24
МА, мкмоль/л	1	3,45±0,20	0,95±0,25	21:38±0:36**
	2	5,00±0,85*	1,81±0,81	2:02±0:48
	3	2,68±0,28	0,53±0,06	23:23±0:42*
СОД, ЕД	1	37,57±4,62*	12,13±1,42	1:34±2:00
	2	72,68±3,70***	8,34±3,38	15:46±0:24***
	3	35,56±8,46	6,63±0,98	21:38±1:42***
Б, г/л	1	0,33±0,16	0,123±0,08	24:44±3:00
	2	0,01±0,01	0,02±0,02	1:06±0:36
	3	0,96±0,37	0,36±0,20	6:13±3:24

Примечание. * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001; знаком * справа от цифр отмечены достоверные отличия от аналогичного показателя здоровых детей; выделенным цветом отмечены достоверные отличия между группами

группы 1 в большинстве порций мочи объем был несколько меньше, за исключением порций в 12.00 и 24.00, когда он превышал аналогичный показатель в группе 1. Удельный вес колебался от $1012,14 \pm 1,8$ в 12.00 и в 24.00 до $1019,00 \pm 1,1$ в 6.00. Размах колебаний несколько ниже, чем в группе 2, но выше, чем в группе 1.

Реакция мочи несколько выше показателей группы 2, но значительно ниже показателей группы 1.

Экскреция креатинина минимальная в 12.00, максимальная - в 6.00 и 21.00, превышая таковую почти во всех порциях у больных группы 2, но не достигая показателей группы 1, за исключением одной порции (в 21.00). Экскреция МА наименьшая среди всех трех групп больных во всех исследованных порциях: максимум ее приходился на 18.00, минимум - на 12.00.

Активность СОД имела минимальные показатели в 15.00 и в 24.00, максимальные - в 21.00. Значения его максимальной активности практически совпадали с таковыми у больных группы 1, отличались только по времени. По сравнению с показателями группы 2 они значительно ниже. Протеинурия в этой группе максимальная среди всех трех групп и во всех исследованных порциях: минимум ее приходился на 15.00, максимум - на 18.00.

Результаты сравнительного косинор-анализа представлены в таблице 2.

Мезор для объема мочи достоверно наименьший в группе 2, низка и амплитуда колебаний; акрофаза оказалась сдвинутой на середину дня: 13 ч. 43 мин. \pm 4 ч. 00 мин. В двух других группах мезоры были вдвое выше, а акрофазы почти совпадали, приходясь на раннее утро (5 ч. 00 мин. - 5 ч. 57 мин.). Достоверно наименьшим мезор для рН мочи с малой амплитудой, но акрофаза здесь совпадала с таковой в группе 1, приходясь на 7 ч. 53 мин. \pm 36 мин. Мезор для креатинина наименьший, но достоверности не отмечено, акрофаза также совпадала с таковой в группе 1, приходилась на 4.00 часа. Мезоры для удельного веса, МА и СОД в группе 2 наибольшими, достоверно отличаясь от групп 1 и 3; акрофаза СОД достоверно отличалась, приходясь на середину дня (15 ч. 46 мин. \pm 24 мин.), в то время как в группах 1 и 3 акрофазы вечерне-ночные.

Таким образом, при сравнительном анализе данных суточного ритма экскреции веществ и параметров мочи у детей с НС в зависимости от чувствительности к стероидной терапии обнаружено, что наибольшим отличиям подвержены больные со стероидозависимым вариантом НС. У них наименьшие среднесуточные показатели экскреции жидкости и рН мочи и наибольшие - удельный вес, МА и активность СОД. Активность СОД приходилась на дневное время у большинства больных (что характерно и для здоровых детей), а экскреция белка и креатинина, наоборот, у 100% больных имели ночные типы.

Стероидорезистентный вариант НС оказался по большинству параметров ближе к стероидочувствительному, чем к стероидозависимому. Можно высказать только наши предположения по этому поводу. Вероятно, больные из группы стероидозависимого НС изначально имеют индивидуальные отличия по суточным ритмам от здоровых детей; они могут попадать в те 25%, о которых сообщали отдельные авторы [1]. В условиях патологии они не реагируют так, как реагирует большинство больных и вновь формируют индивидуальные ритмы в ответ на болезнь. Таким образом и может возникать феномен стероидозависимости. Возможно, больные со стероидозависимым НС - это как раз тот контингент, который требует индивидуального назначения времени приема кортикостероидов в соответствии со своими ритмами (индивидуальной хронотерапии). Ведь именно такой подход позволил добиться максимального успеха у больных вегетососудистой дистонией, ревматизмом, о которых сообщалось ранее. В отношении же стероидорезистентного варианта НС у детей на основании полученных нами данных приходится делать заключение, что в механизмах формирования стероидной резистентности хронобиологические аспекты не являются ведущими: ведь значимых отличий в группах стероидочувствительных и стероидорезистентных больных по хронобиологическим параметрам не получено.

Вывод

Можно предположить участие хронобиологических механизмов в формировании стероидозависимости при НС у детей и, наоборот, их малую значимость при формировании стероидорезистентности. Для детальных суждений требуется накопление материала и продолжение исследований.

Перспективы дальнейших исследований.

Необходимо расширять исследования в педиатрической клинике не только при заболеваниях почек, но и при другой патологии у детей. Достаточное накопление материала может стать основанием для разработки принципов хронотерапии в педиатрии.

Литература

1. Голиков А.П., Голиков П.П. Сезонные биоритмы в физиологии и патологии. - М.: Медицина, 1985. - 167 с.
2. Дедов И.И., Дедов В.И. Биоритмы гормонов. - М.: Медицина, 1992. - 256 с.
3. Пыриг Л.А. Хронобиологические аспекты нефрологии. - В кн. «Хронобиология и хрономедицина» / Под ред. Ф.И. Комарова. - М., 1989. - С. 294-308.
4. Хронобиология и хрономедицина / Под ред. Ф.И. Комарова. - М., 1989.
5. Хронобиология и хрономедицина / Под ред. Рапопорта С.И. - 2-е изд. - М.: Триада-Х, 2000. - 488 с.

CHRONOBIOLOGICAL RESEARCH OF URINE PARAMETERS IN CHILDREN WITH NEPHROTIC SYNDROME WITH DIFFERENT SUSCEPTIBILITY TO STEROID THERAPY*T.L.Nastausheva, V.P.Sitnikova, A.N.Pashkov, L.V.Ryaskina, G.G.Volosovets*

Abstract. The diurnal rhythms of the urinary excretion of some substances (protein, creatinine, malonic dialdehyde, superoxide dismutase) and some urinary parameters (volum, specific gravity, pH) in children with nephrotic syndrome (NS) with varying sensitivity to steroid therapy have been studied. Twenty nine studies have been carried out on 20 children with NS divided into three groups: steroid – sensitive, steroid – dependent, steroid – resistant variants of NS. Differences in diurnal rhythms of excreting substances and urinary parameters, more characteristic for the steroid – dependent NS variant have been detected. A conclusion has been arrived at to the effect that very variant of NS is very likely to require individual chronotherapy.

Key words: chronobiology, urinary parameters, nephrotic syndrome.

N.N.Burdenko State Medical Academy (Voronezh, Russia)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №4.- P.109-113

Надійшла до редакції 31.05.2006 року

УДК 615/849+615.28-006.04; 616.419+612.017

*Н.А.Нікіфорова, П.П.Сорочан, Н.Е.Прохач, О.В.Кузьменко, О.М.Сухіна, О.А.Немальцова***СТАН ДЕЯКИХ ПОКАЗНИКІВ КЛІТИННОГО ІМУНІТЕТУ ІНОПЕРАБЕЛЬНИХ ХВОРИХ НА РАК ШИЙКИ МАТКИ ЗАЛЕЖНО ВІД ЧАСУ ПРОВЕДЕННЯ ХЕМОПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ**

Інститут медичної радіології ім. С.П.Григор'єва АМН України, м. Харків

Резюме. Вивчено вплив хемопротеневої терапії залежно від часу її проведення на стан клітинного імунітету інооперабельних хворих на рак шийки матки. На підставі одержаних результатів вважаємо доцільним використання пролонгованих інфузій 5-фторурацилу в

процесі хемопротеневого лікування з 18.00 до 6.00 год для мінімізації ускладнень з боку даної гомеостатичної системи.

Ключові слова: клітинний імунітет, хемопротенева терапія, рак шийки матки, хронотерапія.

Вступ. Відомо, що у хворих на злоякісні новоутворення в процесі протипухлинного лікування мають місце ускладнення з боку основних гомеостатичних систем, зокрема імунітету. Останнє пов'язане з тим, що найбільш поширені засоби протипухлинного лікування – хемо- і променева терапія впливають на активно проліферуючі нормальні тканини, мають при цьому певну схожість, але і деякі відмінності в прояві ранніх та пізніх реакцій з боку цих тканин.

Оскільки поняття гомеостазу містить і адекватне співвідношення ритмів зовнішнього та внутрішнього середовища організму, останнє дозволяє з інших позицій подивитися на злоякісний процес, який можна розглянути як розлад гомеостатичних зв'язків внаслідок десинхронізації [3]. Нами раніше показано, що застосування хемо- або променевої терапії у час доби найбільшої толерантності щодо пошкодження активно проліферуючих нормальних тканин надає можливість зниження токсичної дії кожного з цих методів протипухлинного лікування [1,6,7].

Проведення променевого лікування із використанням високих доз опромінювання місцеворозповсюджених форм раку шийки матки призводить до зменшення частоти місцевого прогресування, однак променево ушкодження нормальних тканин і органів малого таза лімітують можливість подальшого збільшення дози. Крім цього,

променева терапія недостатньо ефективно контролює метастази в парааортальних та інших заочеревинних лімфовузлах. Однею з можливостей підвищення ефективності лікування цієї групи хворих є сумісне використання променевої і хемотерапії [2,4]. При цьому, якщо терапевтичний інтервал і не поширюється, то, за даними ряду дослідників, не відбувається і його звуження, яке в умовах інтенсифікації лікування є досить важливим [5,10,11].

Тому інтенсифікація протипухлинної терапії безпосередньо пов'язана з пошуком шляхів проведення її в максимально толерантних умовах щодо нормальних тканин-мішеней і, серед іншого, з урахуванням добових ритмів проліферативної активності нормальних тканин [12].

Мета роботи. Вивчити вплив поєднаної хеморадіотерапії на деякі показники клітинного імунітету хворих на місцевопоширені форми раку шийки матки залежно від часу доби її проведення.

Матеріал і методи. Лабораторне дослідження стану імунітету проведено 24 хворим на інооперабельний рак шийки матки (T2b-4a N0-1M0) у процесі хемопротеневого лікування. Вік хворих коливався від 31 до 68 років. Усім хворим діагноз верифіковано гістологічно.

Хворі на рак шийки матки отримали поєднане променево лікування за радикальною програ-

мою з використанням 5-фторурацилу. У 1-й групі пацієнток крапельне уведення 5-фторурацилу проводилось з 12.00 до 24.00 год із наступним гамма-опромінюванням через 8 годин на малий таз, РОД 4 Гр 2 рази на тиждень, СОД 32 Гр + 8 г 5-фторурацилу. Хворі 2-ї групи отримали крапельне уведення 5-фторурацилу з 18.00 до 6.00 год із наступною гамма-терапією через 8 год, (14.00 год) за вказаною схемою. Внутрішньопорожнинне опромінення проводили на апараті АГАТ-В 2 рази на тиждень, РОД в т. А/В – 5/1,25 Гр, СОД т. А/В – 50-55/12,5-13,75 Гр.

Імунологічні дослідження проводили до і наприкінці курсу протипухлинного лікування. Субпопуляційний склад лімфоцитів периферичної крові визначали з використанням панелі моноклональних антитіл (CD) «Клоноспектр» (виробництво РОНЦ, м. Москва) за методом непрямой поверхневої імуофлуоресценції [8]. Аналізували вміст основних субпопуляцій лімфоцитів: CD3⁺, CD8⁺, CD19⁺.

Статистичну обробку матеріалу проведено на ПЕОМ типу РС/АТ за допомогою пакета STATISTICA 6,0.

Результати дослідження та їх обговорення.

У таблиці 1 у порівняльному аспекті наведено

вихідні дані імунологічного обстеження інооперабельних хворих на рак шийки матки до проведення хеморадіотерапії за двома вищезазначеними схемами. Як видно, обидві групи осіб до проведення визначених схем хемопроменевого лікування, за даними середньогрупових показників і медіани, зіставлені.

У обох групах спостереження до проведення протипухлинного лікування вміст лейкоцитів периферичної крові знаходився на рівні фізіологічної норми, незважаючи на індивідуальну варіабельність цього показника в межах кожної групи - $5,9 \div 7,5 \times 10^9/\text{л}$ (1-ша група) і $6,1 \div 8,0 \times 10^9/\text{л}$ (2-га група). Аналогічні показники отримано на підставі аналізу відносного вмісту загального пулу лімфоцитів периферичної крові. Середньогруповий рівень цих клітин у хворих 1-ї групи дорівнював 31,2% при 95% довірчому інтервалі їх коливань $23,7 \div 38,8\%$, а у хворих 2-ї групи – 28,6% при $24,5 \div 32,7\%$ відповідно.

Середньогруповий рівень відносного вмісту CD3⁺-клітин в обох групах спостереження до початку протипухлинної хеморадіотерапії знаходився в межах референтних величин фізіологічної норми.

Таблиця 1

Деякі показники імунітету хворих на інооперабельний рак шийки матки до початку лікування

Показники	Групи дослідження	Кількість хворих	Середнє	Стандартне відхилення	95% довірчий інтервал	Медіана	LQ	UQ
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	1	10	6,7	1,28	$5,9 \div 7,5$	6,6	5,8	7,3
	2	14	7,1	1,5	$6,1 \div 8,0$	6,7	6,0	7,5
Лімфоцити, %	1	10	31,2	9,4	$23,7 \div 38,8$	31,7	23,7	34,6
	2	14	28,6	6,6	$24,5 \div 32,7$	28,2	23,3	32,0
CD3 ⁺ -клітини, %	1	10	51,0	12,5	$41,0 \div 61,0$	46,5	42,3	58,3
	2	14	53,8	7,7	$49,0 \div 58,6$	51,0	49,0	58,5
CD8 ⁺ -лімфоцити, %	1	10	33,5	6,6	$28,6 \div 38,5$	32,0	32,0	37,0
	2	14	28,4	6,8	$24,2 \div 32,6$	28,0	22,3	32,5
ЛТИ, у.о.	1	10	7,1	2,7	$5,0 \div 9,2$	6,2	5,5	9,1
	2	14	6,8	1,9	$5,6 \div 8,0$	6,4	5,5	8,6
CD19 ⁺ -лімфоцити, %	1	10	5,7	2,7	$3,5 \div 7,9$	5,5	3,3	7,8
	2	14	5,7	1,8	$3,9 \div 7,5$	5,0	4,5	7,5

Примітка. LQ – нижній квантиль; PQ – верхній квантиль

Таблиця 2

Стан клітинної ланки імунітету хворих на неоперабельний рак шийки матки після хеморадіотерапії залежно від часу доби її використання

Показники	Групи дослідження	Кількість хворих	Середнє	Стандартне відхилення	Довірчий інтервал	Медіана	LQ	PQ
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	1	10	3,77*	1,08	$2,9 \div 4,6$	3,6	3,23	4,35
	2	14	4,46*	0,73	$4,0 \div 4,9$	4,55	4,03	4,95
Лімфоцити, %	1	10	14,7*,**	2,4	$12,8 \div 16,6$	16,0	13,01	16,2
	2	14	18,6*	3,0	$16,7 \div 20,5$	18,2	16,3	19,5
Т-лімфоцити, %	1	10	54,1	5,1	$50,3 \div 57,9$	56,0	52,0	56,5
	2	14	53,7	7,8	$48,6 \div 58,8$	56,0	48,0	60,0
Т-супресори, %	1	10	32,1**	6,7	$27,1 \div 37,1$	32,0	28,5	35,0
	2	14	24,4	5,3	$21,0 \div 27,8$	26,0	21,0	27,0
ЛТИ, у.о.	1	10	12,7*,**	3,6	$10,0 \div 15,4$	12,4	10,5	15,05
	2	14	10,3*	1,57	$9,3 \div 11,3$	10,7	9,3	10,9
В-лімфоцити, %	1	10	6,3	2,6	$4,4 \div 8,2$	5,0	5,0	7,5
	2	14	4,9	1,9	$3,7 \div 6,1$	4,0	4,0	6,0

Примітка. * - вірогідно відносно до початку лікування; ** - вірогідно відносно хворих 2-ї групи; $p < 0,05$

Одним із інтегральних показників, що відображують стан Т-клітинної ланки імунітету, є лейкоцитарно-Т-клітинний індекс (ЛТІ) – відношення абсолютного вмісту лейкоцитів периферичної крові до абсолютного вмісту Т-лімфоцитів [9].

Незважаючи на те, що у хворих обох груп спостереження середньогруповий рівень ЛТІ перебував у межах нормальних значень, даний показник мав значні індивідуальні коливання – 95% довірчий інтервал для хворих 1-ї групи складав $5,0 \div 9,2$, а для 2-ї – $5,6 \div 8,0$ у.о.

В обох групах відмічено деяке підвищення середньогрупового рівня $CD8^+$, їх частка в загальному пулі Т-лімфоцитів дорівнювала 33,5% в 1-ї і 28,4% - в 2-ї групах хворих.

Відносна кількість $CD19^+$ (В-лімфоцитів) в обох групах дослідження дорівнювала нижньому рівню інтервала фізіологічної норми, а їх частка в загальному пулі лімфоцитів периферичної крові була однаковою в обох групах і становила 5,7%.

Таким чином, до початку лікування кількісні параметри імунологічних показників хворих на іноперабельний рак шийки матки не мали чітких середньогрупових змін.

У табл. 2 наведено дані імунологічного дослідження хворих на рак шийки матки наприкінці протипухлинного лікування залежно від часу доби проведення хеморадіотерапії. У хворих обох груп дослідження наприкінці її спостерігали вірогідне відносно аналогічних показників до початку лікування зниження загального вмісту лейкоцитів і відносної кількості лімфоцитів периферичної крові. Однак у хворих 1-ї групи, яким уводили 5-фторурацил з 12.00 до 24.00 год, зміни щодо лейкопоезу носили більш виражений характер відносно хворих 2-ї групи, яким цитостатик уводили з 18.00 до 6.00 год.

Середньогруповий рівень лейкоцитів периферичної крові в 1-ї групі хворих складав $3,77 \times 10^9$ /л при 95% довірчому інтервалі $2,9 \div 4,6 \times 10^9$ /л, а у хворих 2-ї групи – $4,46 \times 10^9$ /л і $4,0 \div 4,9 \times 10^9$ /л відповідно. Відносна кількість лімфоцитів периферичної крові становила в 1-ї групі 14,7%, а в 2-ї – 18,6% ($p < 0,05$).

Зіставлення показників Т-клітинної ланки імунітету показало відносно збереження загального пулу циркулюючих тимусзалежних лімфоцитів периферичної крові хворих обох груп незалежно від схеми радіохемотерапії – 54,1% і 53,7% відповідно, однак, рівень ЛТІ зріс майже в 2 рази. При цьому, у хворих 1-ї групи він вірогідно перевищував аналогічний показник у 2-ї групі – 12,7 у.о. проти 10,3 у.о., а їх 95% довірчий інтервал дорівнював відповідно $10,0 \div 15,4$ і $9,3 \div 11,3$ у.о. Останнє свідчить про більш виразний Т-клітинний дефіцит при уведенні 5-фторурацилу з 12.00 до 24.00 год.

Середньогруповий рівень Т-супресорів/цитотоксичних також вірогідно вищий у 1-ї групі пацієнток, які одержали 5-фторурацил з 12.00 до 24.00 – 32,1% проти 24,4% при межах 95% довірчого інтервалу $27,1 \div 37,1\%$ і $21,0 \div 27,8\%$ відповідно ($p < 0,05$).

Таким чином, аналіз стану клітинного імунітету іноперабельних хворих на рак шийки матки показав, що збереження відносної кількості лімфоцитів крові та менш виразний Т-клітинний імунодефіцит спостерігається при використанні 5-фторурацилу з 18.00 до 6.00 з подальшим опроміненням о 14.00 год.

Висновок

На підставі аналізу результатів дослідження деяких показників клітинного імунітету іноперабельних хворих на рак шийки матки для мінімізації ускладнень з боку даної гомеостатичної системи вважаємо доцільним використання пролонгованих інфузій 5-фторурацилу в процесі поєднаної радіохемотерапії з 18.00 до 6.00 год ранку.

Література

1. Вплив променевої терапії на параметри добових ритмів ядровмісних клітин периферичної крові онкологічних хворих / М.І.Пилипенко, Н.А.Никифорова, О.М.Сухина, І.П.Москаленко та ін. // Укр. радіол. ж.-2001.-Т.ІХ, вип. 2.- С.187-188.
2. Досвід хіміопроменевого лікування хворих на рак шийки матки з використанням капецитабіну / В.В.Степула, Н.В.Тюєва, Л.П.Антонова та ін. // Здоров'я жінки.-2004. - №2(18), Ч.2. - С.57-59.
3. Индикация и коррекция десинхронозных нарушений организма в терапии злокачественных опухолей / Г.С.Васильев, Т.Г.Гончарова, С.Е.Есентаева и др. // Матер. III съезда онкологов и радиологов СНГ. Минск, 2004. - Ч.2. - С.329.
4. Тюляндин С.А., Марьяна Л.А. Химиолучевая терапия местнораспространенного рака шейки матки // Матер. VII Рос. онкол. конф. - М.: Изд. группа РОНЦ им. Н.Н. Юлохина РАМН, 2003.-С.11-1154.
5. Виноградов В.М. Основные принципы химиолучевой терапии // Матер. III съезда онкологов и радиологов СНГ. - Минск, 2004. - Ч.2. - С.329-330.
6. Сухина Е.Н., Никифорова Н.А., Москаленко И.П. Использование химиотерапии больным раком яичников в хрономодулированном режиме для предупреждения ее миелотоксичности // Тезисы II съезда онкологов стран СНГ, Киев, 2000.-Реф.1073.
7. Хрономодуляция как способ повышения эффективности химиорадиотерапии злокачественных опухолей / Н.И.Пилипенко, Н.А.Никифорова, А.В.Свинаренко, Е.Н.Сухина и др. // Матер. III съезда онкологов стран СНГ, Минск, 2004. - Ч.ІІ. - С.131-132.
8. Стандартизация методов иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга человека / Тотолян А.А., Балдуева И.А., Бубнова Л.Н., Закревская А.В. и др. // Клин. лаб. диагност. - 2001. - №8. - С.38-45.
9. Клиническая иммунология / Под. ред. А.В.Караулова. - М.: Мед. информ. агентство, 1999. - 604 с.

10. Wagner H. Combinations of radiotherapy and chemotherapy: strange bedfellows or a marriage made in heaven? // *Cancer Control*. - 1996. - Vol.3. - P. 294-296.
11. Rich T.A., Shelton C.H., Kirichenko A., Straume M. Chronomodulated Chemotherapy and irradiation: an idea whose Time has come? // *Chronobiol. Int.* -2002. - Vol.19, № 1. - P.191-205.
12. Mormont MC., Levi F. Cancer chronotherapy: principles, applications and perspectives // *Cancer*. - 2003. - Vol. 97, № 1. - P.155-169.

THE STATE OF SOME CELL IMMUNITY PARAMETERS IN PATIENTS WITH INOPERABLE CERVICAL CANCER DEPENDING ON THE TIME OF RECEIVING MULTIMODALITY CHEMORADIOTHERAPY

N.A.Nikiforova, P.P.Sorochan, N.E.Prokhach, O.V.Kuz'menko, O.M.Sukhina, O.A.Nemal'tsova

Abstract. The influence of multimodality chemoradiotherapy, depending on the time of its receiving, on the cell immunity condition of inoperable patients with cervical cancer has been studied. According to the obtained findings it is advisable to use prolonged 5-FU infusions during chemoradiation treatment from 6 p.m. to 6 a.m. with the purpose of minimizing complications on the part of this particular homeostatic system.

Key words: cell-mediated immunity, multimodality chemoradiotherapy, cervical cancer, chronotherapy.

S.P.Grygor'iev Institute of Medical Radiology of Ukraine's AMS (Kharkiv)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №4.- P.113-116

Надійшла до редакції 16.06.2006 року

УДК 616.33-006.6-085.28

Е.В.Олійник, В.П.Пішак, Р.В.Сенютович

ЗАСТОСУВАННЯ МЕЛАТОНІНУ ТА ВІТАМІНІВ А І Е ПРИ ПРОВЕДЕННІ ХІМІОПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА РАК ШЛУНКА

Кафедра онкології, променевої діагностики та променевої терапії (зав. – проф. Р.В.Сенютович)
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

Резюме. Проаналізовані результати лікування 103 хворих на рак шлунка, які отримували хіміопроменевою терапію з опроміненням зон регіонарного метастазування. Проведення хіміопроменевої терапії раку шлунка стимулює процеси ліпопероксидації. Застосу-

вання мелатоніну, вітамінів А і Е покращує біохімічні показники крові хворих на рак шлунка, які отримують хіміопроменевою терапію.

Ключові слова: рак шлунка, хіміопроменева терапія, мелатонін, вітаміни А і Е.

Вступ. Вибір оптимальної тактики лікування хворих на рак шлунка залишається дискусійною проблемою сучасної онкології. Віддалені результати лікування раку шлунка не можуть задовольнити хірургів. 5-річна виживаність радикально оперованих хворих у більшості клінік не перевищує 35-45% [3,5]. Це спонукає онкологів до удосконалення схем хіміопроменевої терапії раку шлунка, хоча доцільність її оцінюється з різних, інколи протилежних, позицій [1,5,6]. Зарубіжні онкологи віддають перевагу застосуванню променевої терапії раку шлунка із зонами регіонарного метастазування, але ускладнення, які при цьому виникають, часто стають причиною перерви чи відміни лікування. Тому актуальним залишається пошук оптимальної схеми реабілітаційної терапії при проведенні хіміопроменевої терапії раку шлунка.

Мета дослідження. Покращити результати лікування хворих на рак шлунка шляхом застосування хіміопроменевої терапії з опроміненням

зон регіонарного метастазування на фоні мелатоніну, вітамінів А і Е.

Матеріал і методи. Проаналізовані результати лікування 103 хворих на рак шлунка в Чернівецькому обласному онкологічному диспансері, які отримували хіміопроменевою терапію з опроміненням зон регіонарного метастазування. Опромінення поєднували з внутрішньовенним введенням 5-фторурацилу по 0,5 г за 1 год до початку променевої терапії.

Хіміопроменевою терапію отримували лише 43 хворі, 60 хворих – хіміопроменевою терапію на фоні мелатоніну та антиоксидантних комплексів. Схема медикаментозного супроводу включала: мелатонін по 3 мг 3 рази на день per os, вітамін А – 100 000 МО 3 рази на день per os, вітамін Е 20% – 2 мл на день підшкірно.

За локалізацією пухлини, статтю, віком, стадією, наявністю ускладнень, гістологічною будовою обидві групи хворих тотожні.

У пацієнтів забирали 5 мл крові до та після проведення хіміопроменевого лікування, центри-

фугували, та в плазмі крові й еритроцитах визначали показники про- та антиоксидантної системи – малоновий альдегід (МА), вміст відновленого глутатіону (GSH), активність глутатіонпероксидази (ГП), глутатіон-S-трансферази (Г-S-T), глутатіонредуктази (ГР), супероксиддисмутази (СОД), вміст церулоплазмину (ЦП), інтенсивність пероксидного окиснення білків (ПОБ).

Статистичний аналіз отриманих даних проведений за методами варіаційної статистики з використанням пакета програм "Statistica 5.0".

Результати дослідження та їх обговорення.

Хіміопроменева терапія ділянки епігастрія широкими полями призводить до вираженого порушення балансу системи прооксидантів та антиоксидантів [2].

Під впливом опромінення широкими полями в крові хворих з високим ступенем вірогідності зростає рівень одного з кінцевих продуктів пероксидного окиснення ліпідів – МА еритроцитів (на 27,0%) та плазми крові (на 62,7%), порівняно з відповідними показниками до початку опромінення, що свідчить про деструкцію ліпідів клітинних мембран вільними радикалами та активними формами кисню.

Рівень GSH вірогідно знижується (на 20,0%) під впливом опромінення широкими полями, що свідчить про виснаження системи глутатіону. Відповідно знижується активність ГП (на 11,2%), ферменту, що використовує GSH для знешкодження пероксиду водню. Активність Г-S-T знижується на 10,6%, порівняно з її активністю до опромінення, що можна пояснити різким зниженням рівня GSH. Вірогідно не змінюється активність ГР крові опромінених хворих, при цьому її активність недостатня для відновлення необхідної кількості глутатіону, потрібної для знешкодження підвищеної кількості активних форм кисню (табл. 1).

Під впливом опромінення широкими полями вірогідно знижується активність СОД на 8,6%, що призводить до зниження знешкодження супероксиданіонрадикала (табл. 1).

Натомість активність ЦП плазми крові вірогідно підвищується (на 9,7%), що можна розглядати як захисну роль за рахунок його пероксидазної активності (табл. 1).

Вільні радикали, що виникають при опроміненні, викликають утворення низки альдегідів та інших токсичних сполук, які здатні реагувати з

Таблиця 1

Показники про- та антиоксидантного стану крові хворих на рак шлунка під впливом хіміопроменевої терапії (M±m)

Показник	Контроль, n=20	До лікування, n=43	Після лікування, n=43
МА еритроцитів, мкмоль/л	6,81±0,92	10,89±0,43**	13,83±0,32***
МА плазми, мкмоль/л	2,51±0,43	3,03±0,09	4,93±0,20***
GSH, ммоль/л	0,94±0,21	0,60±0,01*	0,48±0,02***
Глутатіонпероксидаза, нмоль GSH за 1 хв/г Нв	272,61±25,60	220,55±4,84*	195,75±3,82***
Г-S-T, нмоль GSH за 1 хв/г Нв	97,88±4,45	149,92±2,93**	134,07±2,72***
Глутатіонредуктаза, мкмоль НАДФН ₂ за 1 хв/г Нв	2,45±0,08	2,76±0,04**	2,67±0,05*
СОД, од. акт. за 1 хв на 1 г Нв	2,38±0,06	2,22±0,07	1,95±0,05**
Церулоплазмін, ΔЕ/г білка	54,72±4,41	88,41±0,45**	97,00±0,40***
ПОБ E430, о.о.г/г білка	17,86±1,21	19,85±0,89	23,20±0,39***

Примітка. * – різниця порівняно з групою контролю є вірогідною, $p \leq 0,05$; ** – різниця порівняно з групою контролю є вірогідною, $p \leq 0,01$; # – різниця порівняно з показниками до лікування є вірогідною, $p \leq 0,05$; ## – різниця порівняно з показниками до лікування є вірогідною, $p \leq 0,01$

Таблиця 2

Показники про- та антиоксидантного стану крові хворих на рак шлунка, які отримували хіміопроменеву терапію на фоні мелатоніну і антиоксидантних комплексів (M±m)

Показники	Контроль, n=20	До опромінення, n=60	Після опромінення, n=60
МА еритроцитів, мкмоль/л	6,81±0,92	13,72±0,24**	13,86±0,24**
МА плазми, мкмоль/л	2,51±0,33	3,23±0,04*	3,31±0,03*
GSH, ммоль/л	0,94±0,12	0,68±0,05*	0,64±0,06*
Глутатіонпероксидаза, нмоль GSH за 1 хв/г Нв	272,61±25,60	225,26±2,65*	215,04±2,77***
Г-S-T, нмоль GSH за 1 хв/г Нв	97,88±4,45	140,60±2,11**	142,44±1,40**
Глутатіонредуктаза, мкмоль НАДФН ₂ за 1 хв/г Нв	2,45±0,08	2,45±0,02	2,38±0,02#
СОД, од. акт. за 1 хв на 1 г Нв	2,38±0,06	2,20±0,03**	2,33±0,02##
Церулоплазмін, ΔЕ/г білка	54,72±4,41	91,41±0,58**	86,25±0,52***
ПОБ E430, о.о.г/г білка	17,86±1,21	23,28±0,37**	21,16±0,29***

Примітка. * – різниця порівняно з групою контролю є вірогідною, $p \leq 0,05$; ** – різниця порівняно з групою контролю є вірогідною, $p \leq 0,01$; # – різниця порівняно з показниками до лікування є вірогідною, $p \leq 0,05$; ## – різниця порівняно з показниками до лікування є вірогідною, $p \leq 0,01$

поліпептидними ланцюгами білків плазми крові, призводять до їх ковалентної модифікації, порушення структури білків та втрати їх біологічної функції [4]. Так, рівень ПОБ плазми крові опромінених хворих вірогідно зріс на 16,9% (табл. 1).

У хворих, які на фоні опромінення отримували мелатонін, вітаміни А і Е, не спостерігалось вірогідного підвищення продуктів ліпопероксидації – МА еритроцитів та плазми (табл. 2), що можна пояснити прямою антиоксидантною дією мелатоніну та вітамінів.

Уведення мелатоніну, вітамінів А і Е на фоні опромінення широкими полями у хворих на рак шлунка призводило до вірогідного зниження рівня GSH крові (на 5,9%). Відповідно знижувалась активність ГП крові (на 4,5%), хоча ці зміни були менш виражені, ніж в опромінених хворих. Активність Г-S-T вірогідно не змінювалась. Активність ГР під впливом мелатоніну, вітамінів А і Е знизилась на 2,9% (табл. 2).

Під впливом мелатоніну, вітамінів А і Е підвищувалась активність СОД (на 5,9%). Це призводить до посилення знешкодження супероксиданіонрадикала (табл. 2).

Компенсаторно підвищена активність ЦП під впливом лише опромінення (табл. 1) знижувалась на 5,6% у пацієнтів, які на фоні опромінення отримували мелатонін, вітаміни А і Е (табл. 2).

При дослідженні процесів ПОБ виявлено, що в осіб, які отримували мелатонін, вітаміни А і Е на фоні опромінення, показники після лікування були на 9,1% нижчими, ніж до лікування (табл. 2), що можна пояснити прямою антиоксидантною дією мелатоніну.

Отримані дані дозволяють з високим ступенем вірогідності вважати, що комплекс мелатоніну, вітамінів А і Е володіє не тільки прямою антиоксидантною дією, а й може стимулювати активність ферментів антиоксидантного захисту, що має велике значення для ліквідації активованих

них процесів пероксидного окиснення ліпідів та білків при проведенні променевої терапії раку шлунка широкими полями.

Висновки

Включення в протокол лікування мелатоніну, вітамінів А і Е при проведенні хіміопроменевої терапії широкими полями у хворих на рак шлунка призводить до корекції стану про- та антиоксидантної систем крові.

Література

1. Бердов Б.А., Скоропад В.Ю. Непосредственные результаты интенсивно-концентрированного курса предоперационного облучения у больших операбельным раком желудка. Сообщение 1: рандомизированное исследование // Рос. онкол. ж. – 1999. - №1. - С.10-14.
2. Морозкина Н., Кухта В., Олецкий Э., Захаренко Н. Эритроцитарная система глутатиона, каталазы и супероксиддисмутазы крови больных раком желудка, получавших антиоксиданты // Тезисы II съезда онкологов стран СНГ. – Киев, 2000. – Т.22, дополнение. – С.622.
3. Щепотин И.Б., Эванс С.Р.Т. Рак желудка: практическое руководство по профилактике, диагностике и лечению. – К.: Книга Плюс, 2000. - 228 с.
4. Яльченко Н.А., Логутин В.Д. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная насыщенность организма в процессе лечения больных раком желудка и толстой кишки // Лік. справа. – 1997. - №3. - С.72-76.
5. Smalley S.R., Gunderson L., Tepper J. et al. Gastric surgical adjuvant radiotherapy consensus report: rationale and treatment implementation // Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. – 2002. – Vol.52, N2. – P.283-293.
6. Tepper J.E., Gunderson L.L. Radiation treatment parameters in the adjuvant postoperative therapy of gastric cancer // Semin. Radiat. Oncol. – 2002. – Vol.12, N2. – P.187-195.

THE USE OF MELATONIN AND VITAMINS A AND E IN PATIENTS WITH STOMACH CANCER, UNDERGOING CHEMORADIATION THERAPY

E.V.Oliynyk, V.P.Pishak, R.V.Seniutovych

Abstract. The results of treatment of 103 patients with stomach cancer who underwent chemoradiation therapy of the zones of regional metastasis have been analyzed. Chemoradiation therapy stimulates the processes of lipoperoxidation in patients with stomach cancer. The use of melatonin, vitamins A and E improves the biochemical indices of the blood of patients with stomach cancer, undergoing chemoradiation therapy.

Key words: stomach cancer, chemoradiation therapy, melatonin, vitamins A and E.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №4.- P.116-118

Надійшла до редакції 5.06.2006 року

УДК 616.316-008.8-073.584:615.849.19:614.878:612.017.1-078.33

С.П.Пашолок

СТАН МАКРОМОЛЕКУЛЯРНОГО ГОМЕОСТАЗУ РОТОГЛОТКОВИХ ЗМИВІВ ПРАКТИЧНО ЗДОРОВИХ ЛЮДЕЙ У ЦИРКАДНІЙ ДИНАМІЦІКафедра клінічної імунології, генетики та медичної біології (зав. – проф. Ю.І.Бажора)
Одеського державного медичного університету

Резюме. Зареєстровано спектри групи практично здорових людей, зроблено їхні зіставлення з імунограмами, що їх отримано на популяційному рівні. Вивчено показники макромолекулярного гомеостазу слизових оболонок рота і глотки, котрі змінюються під впливом циркадних біоритмів, показана можливість об'єктивної реєстрації цих показників і їх оцінки за допомогою

методу лазерної кореляційної спектроскопії. Доведено наявність реально існуючого паралелізму між показниками, отриманими в результаті ЛКС-метрії ротоглоткових змивів та імунологічної діагностики.

Ключові слова: біологічні ритми, спектроскопія кореляційна лазерна, імунологічні методи.

Вступ. Визначення стану субфракційного макромолекулярного гомеостазу біологічної змивної рідини з порожнини рота і глотки набуває зростаючого значення з конкретною метою дослідницького пошуку [1,2,5-8]. Ротоглоткові змиви (РГЗ) відображають зміни як у “нормальному”, так і (перед) патологічно зміненому макроорганізмі [3,4]. Макромолекулярний склад РГЗ вивчали [9-11] при проведенні експресного методу – лазерної кореляційної спектроскопії (ЛКС). Вивчення РГЗ за допомогою методу ЛКС-метрії до сьогодні проводилося лише у хворих на конкретні захворювання ротоглотки [5,7]. Відсутні “нормативні” показники РГЗ практично здорових людей, їхні відхилення від “норми” при патологічному процесі ротоглотки на початкових стадіях, проведення паралелізму між показниками стану РГЗ та іншими біологічними рідинами, де відображується системний гомеостаз.

Мета дослідження. Вивчити добову динаміку субфракційного макромолекулярного складу РГЗ паралельно з показниками імунного статусу групи практично здорових осіб.

Матеріал і методи. “Контрольну” групу практично здорових становили студенти віком 17-18 років кількістю 18 чол. Цим особам заздалегідь проведено консультації стоматолога та оториноларинголога, результати котрих констатували, що сформована група може виступати як “контрольна”.

Комплексне біофізично-імунологічне обстеження проводилося до 8.00 та після 15.00 год. навчального процесу для вивчення добових біоритмів. Виконано ЛКС-метрію РГЗ і вивчення гуморальної ланки імунної системи (концентрація імуноглобулінів класів М, G та А сироватки крові, рівень циркулюючих імунних комплексів). Використано ЛКС-метр, розроблений у С.-Петербурзькому НДІ ядерної фізики ім. акад. Б.П.Константинова РАН (м. Гатчина), виготовлений НВО “Прогрес” АМН України (м. Одеса).

Результати дослідження та їх обговорення. У 67% досліджень виявлено “нормологічні” індивідуальні спектри, що не відображають навіть передпатологічних змін у місцевому метаболізмі. Ці молоді особи знаходяться на рівні абсолютної

компенсації механізмів секреторного гомеостазу слизових оболонок порожнини ротоглотки. Ситуація у валеологічному статусі контингенту практично здорових осіб Одеси набагато краща, зіставима з аналогічною, що зареєстровано в декількох регіонах країн СНД (Носкін Л.О., Носкін В.О.). Інші симптомокомплекси (алерго-, інтоксикаційноподібні, автоімунні, катаболічні) не перевищують рівня початкової стадії, підстави щодо наявності ризику розвитку передпатологічних процесів відсутні. У жодному дослідженні не виявлено помірних, виражених стадій (перед) патологічних процесів, що свідчить про компенсацію здоров'язберігаючих процесів.

Визначення концентрації імуноглобулінів класів G, M і A, рівня ЦІК виступало як метод порівняння з метою об'єктивної перевірки інформаційної цінності, концентраційної чутливості ЛКС-метрії.

Концентрація IgM вірогідно зменшувалася в другій половині робочого дня (з $1,8 \pm 0,03$ до $0,8 \pm 0,01$ г/л), а рівень високомолекулярних ЦІК – збільшувався (з $1,2 \pm 0,02$ до $3,0 \pm 0,03$ ум. од.).

При реєстрації усереднених внутрішньогрупових гістограм встановлено вірогідне зниження внеску низькомолекулярної субфракційної складової (що відповідає саме концентрації SIgA) при проведенні дослідження після робочого дня (з 3,49 до 0,52%).

Висновки

1. Зареєстровано усереднені внутрішньогрупові спектри контингенту практично здорових людей. Вивчено показники спектрів ротоглоткових змивів. Біоритмологічні зміни в макромолекулярному стані нативної біологічної рідини можуть бути об'єктивно зареєстровані та проаналізовані за допомогою методу експресної ЛКС-метрії.

2. Доведено наявність паралелізму між показниками, що отримані при вивченні гуморальної ланки імунної системи та реєстрації усереднених внутрішньогрупових ЛКС-спектрів.

Література

1. Степанова С.И. Биоритмологические аспекты проблемы адаптации. – М.: Наука, 1986. – 244 с.

2. Голиков А.П., Голиков П.П. Сезонные биоритмы в физиологии и патологии. – М.: Медицина, 1983. – 168 с.
3. Бутенко Г.М. Проблема оценки иммунного статуса человека и возрастные изменения иммунитета // Иммунология. – 1993. - №4. - С. 4-6.
4. Петров Р.В., Хаитов Р.М. Донозологическая диагностика нарушений иммунной системы // Иммунология. – 1995. - №2. – С. 4-6.
5. Буйко В.П., Бажора Ю.И. Возрастные особенности клеточных факторов защиты слизистых оболочек верхних дыхательных путей в норме и при инфекционной патологии // Физиол. ж. – 1985. – Т.31, №6. – С. 702-706.
6. Олейник И.И., Маринова Е.Б. О защитных факторах слюны и сыворотки крови // Воен.-мед. ж. – 1983. - №11. – С. 62-64.
7. Гильмияров Э.М. Показатели гомеостаза полости рта у жителей экологически неблагоприятных регионов: Дис. ... канд. мед. наук. – Башкирский ГМУ, 1997. – 126 с.
8. Ботвиньева В.В., Фокина Т.В., Уланова М.А. Содержание иммуноглобулинов в секрете ротовой полости у здоровых детей в зависимости от возраста, пола, времени суток и года // Педиатрия. – 1981. - №4. – С. 37-39.
9. Молекулярно-генетические и биофизические методы исследования в медицине / Ю.И.Бажора, В.И.Кресюн, В.Н.Запорожан и др. – К.: Здоров'я, 1996. – 208 с.
10. Демтредер В.А. Лазерная корреляционная спектроскопия: Основные принципы и техника эксперимента. – М.: Наука, 1985. – 608 с.
11. Ivanova M.A., Klopov N.V., Lebedev A.D. Quasielastic light scattering of blood serum: diagnostics of diseases and demarcation of risk groups. - Technical Digest Series (Optical Society of America).- W.: D.C., 1996.- Vol.14.- P. 131-133.

THE STATE OF MACROMOLECULAR HOMEOSTASIS OF STOMATOPHARYNGEAL WASH OFFS OF APPARENTLY HEALTHY PERSONS IN CIRCADIAN DYNAMICS

S.P.Pashalok

Abstract. The spectra of a group of apparently healthy persons have been registered, their comparisons with immunograms obtained at the population level have been made. The authors have studied the parameters of macromolecular homeostasis of the mucous membranes of the mouth and pharynx that change under the influence of circadian biorhythms and have demonstrated a possibility of objective registration of these indices methods of laser correlation spectroscopy (LCS). The availability of really existing parallelism among indices obtained as a result of LCS-metry of the stomatopharyngeal wash offs and immunologic diagnostics, have been corroborated.

Key words: biological rhythms, laser correlative spectroscopy, immunological methods.

State Medical University (Odessa)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №4.- P.119-120

Надійшла до редакції 15.06.2006 року

УДК 616.839-039.31-08

Г.Д.Перцев

ПРИНЦИП ХРОНОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С ВЕГЕТАЛГИЧЕСКИМ ПАРОКСИЗМОМ ПРИ ПОРАЖЕНИИ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Отделение нейроиных инфекций и рассеянного склероза (зав. – проф. Н.П.Волошина)
Института неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины, г. Харьков

Резюме. Нами обследовано 100 больных, из них: 64 – сегментарным (I группа) и 36 – с сегментарным и надсегментарным уровнем поражения (II группа) вегетативной нервной системы. Больные обследовались в суточной динамике (в 8, 10, 12, 16 и 20 часов), преимущественно в межкризовые дни. При этом применяли: клинико-неврологическое обследование; дермотермометрию; определение – сенсорно-болевого адаптации, плечевого и височного артериального давления с двух сторон; экскреции катехоламинов с мочой в суточной динамике (с 8-10, с 10-12, с 12-16, с 16-20 и с 20 до 8 часов утра) с применением инсулиновой и адреналовой функциональных нагрузок. Показано, что вегеталгический синдром возникает и имеет наибольшую выраженность у больных I группы в утренние и вечерние часы; а у больных

II группы – в дневные и вечерние. Эти данные подтверждаются суточной динамикой основных клинико-патолофизиологических и биохимических показателей, достигающих максимума у больных I группы – во время пароксизма и предшествуют ему за 1,5-2 ч у больных II группы. Выявленные закономерности определяют оптимальное время проведения интенсивной терапии (больным I группы утром и вечером за 1-1,5 часа до возникновения вегеталгического пароксизма; больным II группы – днем и вечером за 2,5-3,5 часа до его развития. При проведении хронотерапии лечебный эффект был значительно выше, чем при традиционной терапии.

Ключевые слова: сегментарный, надсегментарный отделы вегетативной нервной системы; вегеталгия, суточная динамика, хронотерапия.

Введение. Патология сегментарного отдела вегетативной нервной системы характеризуется своеобразными клиническими проявлениями, прежде всего чрезвычайно мучительным боле-

вым синдромом, как правило, с пароксизмальным течением. В клинической практике эти вегеталгии нередко рассматриваются как проявление невротозов или соматических заболеваний, что

приводит к неправильной диагностике и лечению, а следовательно, и к затяжному течению. Это, в свою очередь, определяет продолжительную потерю трудоспособности, а иногда и инвалидность больных. Одна из причин такого положения – недостаточность представлений о сущности и патогенетических механизмах вегетативного болевого синдрома, о периодике пароксизмальных расстройств при сегментарном и надсегментарном уровнях поражения [4]. Другой причиной следует признать недостаточно разработанными параметры традиционных медикаментозных и реабилитационных воздействий.

В последние годы всё большее значение придается нарушению суточной периодики физиологических функций при патологических процессах, когда возникает внутренняя десинхронизация [1,2]. В условиях ритмично действующего раздражителя организм быстро формирует соответствующий собственный ритм расходования и синтеза структур, направленных на восстановление нарушенного гомеостаза и, следовательно, на нейтрализацию патогенного воздействия, то есть проявляется одно из конкретных выражений адаптации организма [2]. Наличие циркадных ритмов существует также и при определении чувствительности различных систем организма к лекарственным препаратам, что, в свою очередь, открывает новые возможности для отыскания наиболее эффективных путей терапевтического и реабилитационного воздействия [3]. В связи с этим возникли новые подходы, основанные на «принципе хронотерапии».

Цель исследования. Подход к лечебно-реабилитационным мероприятиям с учетом комплексного, разностороннего исследования формирования, развития, феноменологических особенностей вегетативного синдрома и других отклонений при поражении вегетативной нервной системы (особенно сегментарного отдела) с учетом суточной периодики, что позволяет дополнить имеющееся далеко не полное представление о механизмах развития этой формы патологии и разработать наиболее эффективные методы его динамики и лечения.

Материал и методы. Обследовано 100 больных с поражением вегетативной нервной системы, среди которых преобладали лица от 31 года до 50 лет (64%). По длительности заболевания, до трех лет – в первой группе (сегментарный уровень поражения) составляло 64%, во второй группе (сочетанное поражение – сегментарный и надсегментарный) – 31%. Диагноз поражения сегментарного отдела вегетативной нервной системы у большинства обследованных (76%) был установлен впервые, несмотря на то, что многие из них неоднократно лечились в неврологических и других стационарах.

Больные обследовались в суточной динамике (в 8, 10, 12, 16 и 20 часов) преимущественно в межкризовые дни. При этом применяли клинико-неврологическое обследование с использованием

специально разработанных стандартизованных анкет для целенаправленного изучения субъективных характеристик вегетативного пароксизма. Проводилось динамическое исследование вегетативной нервной системы, которое включало:

- определение времени сенсорно-болевого адаптации (методом одновременной стимуляции болевыми раздражениями симметрично с двух сторон по 11 исследуемым точкам – висок, скула, шея, грудь, плечо, предплечье, кисть, живот, бедро, голень, стопа);
- дерматотермометрия (применяли два электротермометра ТПЭМ – 1 одновременно, симметрично с двух сторон в тех же точках);
- определение плечевого и височного артериального давления с двух сторон.

При вегетативных интегративная реакция носит полисистемный характер и значение адаптационно-трофической функции симпатико-адреналовой системы (САС) в механизме возникновения синдрома, а также компенсаторно-приспособительных реакций имеет большое значение. Поэтому проводилось исследование состояния и реактивности САС путем определения у больных экскреции катехоламинов с мочой в суточной динамике (с 8 до 10, с 10 до 12, с 12 до 16, с 16 до 20 и с 20 до 8 часов), а также с применением инсулиновой и адреналовой функциональных нагрузок под контролем плечевого, височного артериального давления и частоты сердечных сокращений.

Результаты обследования и их обсуждение. Новые данные о клинике поражения вегетативной нервной системы, в частности, о суточной динамике вегетативного пароксизма, основных клинико-патологических и биохимических показателей способствуют своевременной диагностике и повышению эффективности терапии. Так, установлено, что вегетативный синдром возникает и имеет наибольшую выраженность у больных с сегментарным поражением в утренние и вечерние часы, а у больных с сочетанным – в дневные и вечерние. Эти данные подтверждаются суточной динамикой основных клинико-патологических и биохимических показателей, достигающих максимума у больных первой группы во время пароксизма и предшествующих ему (за 1,5-2 ч) у больных второй группы. Выявление закономерности определяют оптимальное время проведения интенсивной терапии: больным первой группы – утром и вечером за 1-1,5 часа до возникновения вегетативного пароксизма, больным второй группы – днем и вечером, за 2,5-3,5 часа до его развития. В эти периоды больным обеих групп два раза в день назначали ганглиоблокаторы, антипароксизмальные и седативные препараты.

Одновременно, индивидуально назначали больным этиологическую, десенсибилизирующую и симптоматическую терапию. После проведенного лечения, для более быстрого восстановления нарушенных функций, больным рекомендовали в течение 2-4 недель прием антипароксизмальной терапии.

Выводы

1. Сравнительная оценка результатов лечения больных с учетом и без учета суточной динамики основных клинико-патофизиологических показателей свидетельствует о значительно большей эффективности предложенных патогенетически обоснованных терапевтических и реабилитационных подходов, нежели традиционных.

2. Лечебный эффект был достоверно выше ($p < 0,005$) у больных с сегментарным поражением (76%), чем с сочетанным (40%), что объясняется большей заинтригованностью центральных компенсаторно-приспособительных механизмов у пациентов II группы.

Литература

1. Алякринский Б.С. Принципы построения режима, труда и отдыха человека в космосе // Косм. биол. и мед. – 1971. – Т. 5, № 2. – С. 53-58.

2. Баевский Р.М., Никелина Г.А, Семёнова Т.Д. Исследование суточной периодики физиологических функций для оценки состояния регуляторных систем организма при экстремальных воздействиях // Физиол. человека. – 1977. – Т. 3, № 3. – С. 387-393.
3. Березовская И.В. Циркадные биоритмы и действие лекарственных препаратов (обзор литературы) // Хим.-фарм. ж. – 1977. – Т. II, № 5. – С. 47-55.
4. Вейн А.М. Цитология на современном этапе. В кн.: Пароксизмальные вегетативные нарушения: Тез. докл. научн.-практ. конф. (Астрахань 3-5 октября 1979 г.), М., 1979. – С. 5-6.

THE PRINCIPLE OF CHRONOTHERAPY OF PATIENS WITH VEGETALGIC PAROXYZM WITH VEGETATIVE NERVOUS SYSTEM INVOLVEMENT

G.D.Pertsev

Abstract. The authors have examined 100 patients: 64 of them with segmentary (group I) and 36 with segmentary and suprasedimentary level of affection (group II) of the vegetative nervous system. The patients were studied from the point of view of circadian dynamics (at 8, 10, 12, 16 and 20 o'clock), predominantly, on intercrisis days. The following methods were used at that: a clinico-neurologic examination; a determination dermothometry of sensory pain adaptation, brachial and temporal arterial pressure on both sides; urinary catecholamines excretion in diurnal dynamics (from 8-to 10, 10 to 12, 12 to 16, 16 to 20 from 20 p.m. till 8 a.m. next morning) with the application of insulin and adrenal functional loadings. It is shown that the vegetal syndrome arises and possesses the highest marked character in patients of group I during the morning and evening hours; whereas in the patients of group II – during the day and the evening hours. These findings are corroborated by diurnal dynamics of the principal clinico-pathophysiological and biochemical indices, reaching their maximum value in patients of group II. The disclosed consistent patterns determine the optimal time of performing intensive care (for the patients of group I in the morning and evening – 1-1,5 hour before the onset of vegetalgic paroxysm; for the patients of group II – in the day-time and in the evening – 2,5-3,5 hours prior to its development). While performing chronotherapy the therapeutic effect was considerably higher than with traditional therapy.

Key words: segmentary and suprasedimentary portions of vegetative nervous system, vegetalgia, twenty four hours' dynamics, chronotherapy.

Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of Ukraine's AMS (Kharkov)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №4.- P.120-122

Надійшла до редакції 21.06.2006 року

УДК 616.61-06:546.4/.5+616.831.45

О.І.Петришен

**СТРУКТУРНА ПЕРЕБУДОВА НИРОК ЗА УМОВ
ПОЄДНАНОЇ ДІЇ СОЛЕЙ АЛЮМІНІЮ, СВИНЦЮ ТА СТРЕСУ
НА ФОНІ ГІПОФУНКЦІЇ ШИШКОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ**

Кафедра медичної біології, генетики та гістології (зав. – чл.-кор. АПН України, проф. В.П.Пішак)
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

Резюме. На статевозрілих білих щурах-самцях досліджено поєднаний вплив солей Al, Pb та іммобілізаційного стресу на фоні гіпофункції шишкоподібної залози та можливі шляхи корекції змін екзогенним мелатоніном.

Ключові слова: алюмінію хлорид, свинцю хлорид, іммобілізаційний стрес, нирка, шишкоподібна залоза, мелатонін.

Вступ. Останнім часом у літературі все частіше з'являються повідомлення про біологічну активність алюмінію та свинцю. Відомо, що ці метали витісняють з ряду ферментів та інших

металопротейдів такі біоелементи, як магній, кальцій, натрій та залізо. У свою чергу, це змінює функцію багатьох метаболічних систем, а саме: сповільнюється розвиток тканин, гальмується

синтез гемоглобіну, порушуються функції нервової, серцево-судинної та видільної систем [2,5,7].

Поряд з цим, викликає занепокоєння зростаюче стресорне навантаження, в якому доводиться існувати людині. Нервово-гуморальні зміни, що виникають при стресі, впливають на функції периферійних органів та систем. Сумація негативних емоційних реакцій призводить до виникнення осередків «застійних емоційних збуджень» центральної нервової системи, що як здебільшого призводить порушення функцій життєво важливих органів. Встановлено, що стрес-синдром проявляється довготривалим і значним підвищенням концентрації катехоламінів і глюкокортикоїдів у крові, цим самим утримує периферійні органи у функціональній напрузі, що веде до морфологічних змін та функціонального виснаження.

Існують дані про втягнення шишкоподібної залози в стресорну відповідь, що за допомогою різноманітних механізмів сприяє його обмеженню [4,9]. Однією зі сполук, що синтезується в шишкоподібній залозі та виконує важливу роль у розвитку стресу, є мелатонін. Мелатонін має стреспротективні та антиоксидантні властивості [9], використовується для корекції добових ритмів.

У літературі практично відсутні дані про поєднаний вплив солей алюмінію, свинцю та іммобілізаційного стресу на фоні зміненої функціональної активності шишкоподібної залози на морфологію нирки та можливі шляхи корекції цих змін екзогенним мелатоніном.

Мета дослідження. Вивчити морфологію нирки при поєднаному впливі солей алюмінію, свинцю та іммобілізаційного стресу на фоні гіпофункції шишкоподібної залози, а також шляхи корекції змін уведенням екзогенного мелатоніну.

Матеріал і методи. Експериментальні дослідження проводилися на 35 статевозрілих самцях білих шурів, масою 150 – 180 г, які утримувалися в умовах віварію при сталій температурі та вологості повітря з вільним доступом до води та їжі. Тварин розподілено на 5 груп: I група – контрольна (n=7); II група – включала тварин, яким на 14-ту добу експерименту проводився іммобілізаційний стрес (n=7); III група – дослідна, в якій тваринам впродовж 14 діб вводили внутрішньошлунково на 1% крохмальній суспензії алюмінію хлорид у дозі 200мг/кг та свинцю хлорид 50мг/кг (n=7), IV група – тварини, яким протягом 14 діб вводили внутрішньошлунково на 1% крохмальній суспензії алюмінію хлорид у дозі 200мг/кг та свинцю хлорид 50мг/кг та на 14-ту добу експерименту створювали одногодниний іммобілізаційний стрес (n=7), V група – (n=7), дослідна, в якій тваринам протягом 14 діб вводили внутрішньошлунково на 1% крохмальній суспензії алюмінію хлорид у дозі 200мг/кг та свинцю хлорид 50мг/кг та на 14-ту добу експерименту за годину до іммобілізаційного стресу тваринам вводили мелатонін у дозі 1 мг/кг. Стрес моделювали шляхом 1-годинної іммобілізації тварин у пластикових клітках-пеналах, а гіпофункцію шишкоподібної залози – шляхом утримування тварин в умовах цілодобового освітлення інтенсивністю 500 люкс впродовж 14 діб.

зи – шляхом утримування тварин в умовах цілодобового освітлення інтенсивністю 500 люкс впродовж 14 діб.

У ході експерименту велося спостереження за зовнішнім виглядом, поведінкою, масою тіла тварин. Евтаназія тварин здійснювалася відповідно до вимог Європейської конвенції із захисту експериментальних тварин (86/609/ЄС). Для дослідження нирки фіксували у 10% нейтральному формаліні та заливали в парафін. Виготовляли зрізи, забарвлювали їх гематоксилін-еозином та вивчали за допомогою світлооптичного мікроскопа [1]. Зображення зрізів нирки отримували за допомогою оптичної системи, що складається з цифрової фотокамери „NIKON coolpix 4200” (Китай), штатива-триноги „Velbon CX-460 mini”, мікроскопа „БІОЛАМ”, USB-кабелю та персонального комп'ютера „Athlon XP 2.0”.

Цифрові показники обробляли статистично, різницю між порівняльними величинами визначали за t-критеріями Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення.

На гістологічних препаратах нирок відмічено, що у тварин контрольної групи строма представлена ніжними сполучнотканинними волокнами, які помірно розпушені. Вени, капіляри розширені, нерівномірно кровонаповненні. Артерії недокривні та містять помірну кількість еритроцитів, просвіт деяких артерій звужений. Капіляри клубочків малокрівні. Проксимальні каналці вистелені високим кубічним епітелієм, межі клітин дещо нечіткі, цитоплазма мутна, ядра локалізуються ближче до базальної частини. Епітелій дистальних каналців кубічної форми, межі клітин чіткі, цитоплазма з помірною оксифілією, ядра зафарбовані базофільно та локалізуються по центру клітини.

На гістологічних препаратах нирок тварин II групи спостерігався набряк строми, недокрив'я судин, поодинокі вени помірного кровонаповнення. Просвіт артерій звужений, стінки судин набряклі, ендотелій частково десквамований. Капіляри клубочків недокривні, частина клубочків осередково гомонізовані. Зерниста, гіаліново-крапельна дистрофія епітелію каналців більш помітна в проксимальних відділах. Відмічається відокремлення апікальних частин клітин, лізис ядер, просвіт каналців нерівномірно розширений.

На гістологічних препаратах нирок III дослідної групи відмічено помірно виражений набряк строми. Вени, венули та капіляри паретично розширені, повнокровні. У частини капілярів спостерігається стаз, плазморагія, у деяких судинах еритроцити гемолізовані та мають вигляд безструктурної маси, межі їх не визначаються. У поодиноких судинах містяться еритроцити та лейкоцити. Артерії недокривні з нерівномірно потовщеними стінками, просвіт звужений, частково відсутня внутрішня еластична мембрана. Візуалізується недокрив'я капілярів клубочків, набряк подоцитів, осередкове злушення епітелію капсули. Просвіт каналців місцями розширений, подекуди звужений, у просвіті міститься помірна

кількість сітчастих та зернистих мас, що оксифільно забарвлюються. Зерниста, гіаліново-крапельна дистрофія епітелію каналців, осередковий некроз поодиноких епітеліальних клітин каналців.

На гістологічних препаратах нирок тварин IV дослідної групи спостерігалася дистонія судин, поодинокі вени повнокровні, стінки артерій потовщені, осередково гомогенізовані, ендотелій набряклий, вогнищево десквамований, ядра ниткоподібно видовжені. Просвіт артерій звужений, місцями різко. У стромі навколо частини судин, каналців вогнищево скупчення лімфоцитів, макрофагів та нейтрофілів. Поодинокі діapedезні крововиливи. Капсула клубочків з ознаками набряку, епітелій набряклий, осередково десквамований, пеглі капілярів недокрівні, гомогенізовані. Подоцити з дистрофічними змінами. Просвіт каналців розширений, у поодиноких каналцях відмічаються розриви стінок. Реєструється зерниста, гіаліново-крапельна дистрофія, осередковий некроз епітелію каналців.

Вивчаючи під світловим мікроскопом гістологічні препарати нирок V групи тварин, що отримували мелатонін, відмічені паретично розширені, повнокровні вени, венули, капіляри. Артерії нерівномірно кровонаповненні, стінки їх набрякли, просвіт нерівномірно звужений. У деяких судинах відмічається осередкова десквамація ендотелію. Набряк капсули клубочка, набряк епітелію, явища десквамації виражені менше. Епітелій проксимальних каналців з явищами зернистої дистрофії, явища гіаліново-крапельної дистрофії вираженні менше, відмічаються ознаки проліферації епітеліоцитів. Епітеліальні клітини дистальних каналців набрякли, явища дистрофії відмічаються тільки місцями, чіткі ознаки проліферації.

Висновки

1. Поєднаний вплив солей алюмінію, свинцю та іммобілізаційного стресу на фоні гіпофункції шишкоподібної залози призводить до різних морфологічних та дистрофічних змін тканин нирки.

STRUCTURAL REBUILDING OF THE KIDNEYS UNDER CONDITIONS OF A COMBINED ACTION OF ALUMINIUM AND LEAD SALTS ACCOMPANIED BY STRESS AGAINST A BACKGROUND OF PINEAL HYPOFUNCTION

O.I.Petryshen

Abstract. A combined influence of aluminium, plumbum salts and immobilizing stress against a background of hypofunction of the pineal gland as well as possible ways of correcting changes by means of exogenous melatonin have been studied on sexually mature albino male rats.

Key words: aluminium chloride, lead chloride, immobilizing stress, kidney, pineal gland, melatonin.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №4. – P.122-124

Надійшла до редакції 24.05.2006 року

2. Явища дистрофічних та морфологічних змін у дослідній групі, що отримувала мелатонін менш виражені та відмічаються ознаки проліферації епітеліоцитів каналців.

3. Гіпофункція шишкоподібної залози призводить до зменшення концентрації мелатоніну в крові, але введений екзогенний мелатонін може слугувати адаптером до дії шкідливого фактора та виступати як коректор морфологічних змін.

Література

1. Автандилов Г.Г. Морфометрия в патологии – М.: Медицина, 1980. – С. 120-151.
2. Данилин Г.Д. Осторожно: свинец // Энергия: экон., техн., экол. - 1993. - № 4. - С. 20-23.
3. Кудрин А.В. Микроэлементозы человека // Междунар. мед. ж. –1998. -№11-12.–С. 1000-1006.
4. Романов Ю.А. Экологическая патофизиология: системный и информационный подходы // Первый Российский конгресс по патофизиологии с международным участием: Патофизиология органов и систем. Типовые патологические процессы (экспериментальные и клинические аспекты): Тез. докл.: 17-19 октября 1996, Москва. М.: РГМУ, 1996. - С. 245.
5. Руденко С.С. Алюминий в природных биотопах: Биохимична адаптація тварин.- Чернівці: Вид-во ЧНУ "Рута", 2001.- 300с.
6. Торшин С.П., Удельнова Т.М., Ягодин Б.А. Микроэлементы, экология и здоровье человека // Успехи соврем. биол.- 1990.- Т.109, вып. 2.- С.279-291.
7. Arthyr J.Vander, M.D. Renal physiology // McGraw-Hill,Inc.-2000. - P.15-68.
8. Cartana J., Romeu A., Arola LI. Effects of copper, cadmium and nickel on liver and kidney glutathione redox cycle of rats // Compar. Biochem. and Physiol.- 1992.- vol. 101, № 2.- P.209-213.
9. Goethals F., Bocquet J.M., Allaey V., Roberfroid M. The use of rat renal slices as an in vitro model to evaluate nephrotoxicity // J. Pharm. Belg.- 1993.- vol. 48, № 2.- P.130.

УДК 616.61:612.017.2

*О.І.Петришен***ФУНКЦІОНАЛЬНА СПРОМОЖНІСТЬ МОРФОЛОГІЧНО ЗМІНЕНИХ НИРОК ЗА УМОВ ПОРУШЕНОГО ДОБОВОГО РИТМУ**Кафедра медичної біології, генетики та гістології (зав. – чл.-кор. АПН України, проф. В.П.Пішак)
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

Резюме. У роботі досліджено екскреторну, іонорегуляторну та кислотовидільну функції нирок у щурів, що зазнали поєданого впливу солей алюмінію, свинцю та стресорного чинника за умов зміненого добового ритму. Встановлено, що пригнічення функції шишкоподібної залози призводить до зниження адаптаційних можливостей нирок внаслідок гальмування синтезу

мелатоніну, що викликає більш помітні функціональні порушення. Доведена протекторна властивість мелатоніну та його здатність до певної корекції функцій морфологічно змінених нирок.

Ключові слова: шишкоподібна залоза, нирка, алюмінію хлорид, свинцю хлорид, іммобілізаційний стрес.

Вступ. Серед регуляцій, що притаманні тваринам та людині, найбільш чітко працюють ті, які забезпечують постійність мінерального складу плазми крові. До певного співвідношення іонів відбувається адаптація клітин і всіх складових позаклітинних біохімічних процесів, що забезпечують життя. Для одних це створюється шляхом перебудови клітинних процесів, як реакція на зміну сольового складу. Для інших характерні спеціальні фізіологічні механізми, що дають можливість зберегти сталість міжклітинної рідини та плазми крові і, таким чином, забезпечити умови для функціонування систем організму [3,5].

Враховуючи, що клітина відмежована від позаклітинної рідини мембраною, яку просякають білкові структури та легко проникна для води, але не для більшості інших компонентів, то за наявності різниці концентрацій солей вода переходить у сектор з більш високою концентрацією розчину за законами осмосу [3]. Будь-яка зміна об'єму клітин, набряк при надходженні води або зморщення при її втраті буде супроводжуватися порушенням біохімічних внутрішньоклітинних процесів. Тому осмолярність плазми крові, як і іонний склад, є одним із чітко контрольованих показників. Серед органів, що забезпечують збереження відносної сталості внутрішнього середовища, нирка відіграє найбільш важливу роль [6,7,8]. Залишається дискусійним питання про функціональну спроможність морфологічно змінених нирок за умов порушеного добового ритму. Недостатньо вивчені механізми реалізації дії мелатоніну на функцію нирок, в яких відбулася перебудова архітекτονіки [3,4,5].

Мета дослідження. З'ясувати функціональну можливість морфологічно змінених нирок за умов порушеного фотоперіоду.

Матеріал і методи. Експерименти проведені на 150 самцях білих щурів з вихідною масою тіла 150-180 г. Дослідження виконані влітку, тварини знаходилися на стандартному раціоні в приміщенні віварію при кімнатній температурі з вільним доступом до води та їжі. Тварин розподілили на 3 групи, що перебували за умов різної тривалості світлової фази доби, що, у свою чергу, призводило до зміни функціональної активності

шишкоподібної залози. Фізіологічну функцію моделювали шляхом утримування тварин за умов незміненого світлового режиму (12.00 С : 12.00 Т). Гіпофункцію залози моделювали шляхом утримування тварин за умов постійного освітлення інтенсивністю 500 Лк впродовж 14 діб (24.00 С : 00 Т) інтенсивністю 500 Лк. Гіперфункцію – шляхом утримування дослідних особин за умов постійної темряви тривалістю 14 діб (00 С : 24.00 Т). Кожна група містила чотири підгрупи по 10 особин. I підгрупа – контрольна, II підгрупа – тварини, які на 14-ту добу експерименту піддавались одноденному іммобілізаційному стресу, III підгрупа – тварини, яким впродовж 14 діб вводили внутрішньошлунково на 1% крохмальній суспензії в дозі 200 мг/кг алюмінію хлорид та 50 мг/кг свинцю хлорид, IV підгрупа – тварини, яким впродовж 14 діб вводили внутрішньошлунково на 1% крохмальній суспензії алюмінію хлорид та свинцю хлорид у зазначених дозах та на 14-ту добу експерименту тваринам створювали одноденний іммобілізаційний стрес [1].

Стрес моделювали шляхом одноденної іммобілізації тварин у пластикових клітках-пеналах [2]. На 14-ту добу піддослідним тваринам проводили водне навантаження (5% від маси тіла) водопровідною водою, підігрітою до 37°C та досліджували показники функції нирок за умов форсованого діурезу.

Експерименти виконані з дотриманням «Загальних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2000).

У плазмі крові експериментальних тварин визначали концентрації креатиніну, натрію та калію, у сечі – креатиніну, натрію, калію та білка. Концентрацію електролітів визначали методом фотометрії полум'я на «ФПЛ-1», концентрацію білка – реакцією із сульфосаліциловою кислотою.

Результати дослідів опрацьовані математично. Вірогідність різниці отриманих показників визначали з використанням t-критерію Стьюдента за допомогою програми «Excel-7» (Microsoft office, США), «Statgraphycs» (США) та «BIOSTAT» на ПЕВМ.

Результати дослідження та їх обговорення.

Результати дослідження свідчать, що у всіх дослідних групах тварин спостерігали зміни відносного та абсолютного діурезу. Водночас реестрували тенденцію до збільшення концентрації креатиніну у всіх дослідних підгрупах порівняно з контролем ($p < 0,001$). Відмічено різке зростання даного показника у тварин, що перебували за умов гіпофункції шишкоподібної залози порівняно не тільки з контролем, але й з тваринами з гіперфункцією шишкоподібної залози ($135,4 \pm 3,6$ та $120,5 \pm 5,7$ мкмоль/л відповідно). Окрім цього, отримані дані свідчили про зменшення клубочкової фільтрації ($p < 0,001$), що чітко спостерігалось у всіх підгрупах порівняно з показниками інтактних тварин.

Вірогідно та прямопропорційно зростала концентрація і екскреція іонів натрію із сечею в усіх дослідних групах порівняно з контрольною групою тварин. Відповідно спостерігалось збільшення коефіцієнта співвідношення концентрації іонів натрію та калію в сечі, що, у свою чергу свідчить про порушення транспорту даного катіона. Це можна пояснити тим, що, залежно від дії шкідливого фактору, ступінь морфологічних змін у нефронах різний. Більш виражені зміни сприяють посиленому виходу іонів натрію через по-

шкоджену апікальну частину епітеліоцитів проксимального відділу в просвіт каналця, доказом цього є зменшення реабсорбції води. Ці процеси, у свою чергу, призводять до активації ангіотензин-альдостеронової системи нирок та за рахунок ангіотензину II викликають зменшення ниркового кровотоку, про що свідчило зниження показників клубочкової фільтрації.

Але, не зважаючи на перебудову архітекtonіки нирок у дослідній групі тварин, що перебували за умов гіперфункції шишкоподібної залози зміни показників менші щодо тварин з гіпофункцією цього органа (табл. 2 та 3). Чітка тенденція зменшення показників у тварин, які перебували в умовах гіперфункції шишкоподібної залози спостерігалась і щодо тварин, які знаходилися за умов незміненого світлового режиму (табл. 1 та 2).

Дещо перевищувала концентрація білка в сечі експериментальних тварин усіх дослідних груп. Показники дослідної групи, яка включала в себе тварин, що перебували за умов гіперфункції шишкоподібної залози, нижчі за величини в дослідних тварин, що знаходилися за умов гіпофункції епіфіза мозку.

Щодо транспорту іонів натрію, то відмічено зниження проксимального та зростання показників дистального транспорту в усіх дослідних гру-

Таблиця 1

Екскреторна, іонорегульовальна та кислотовидільна функції нирок тварин, що зазнали поєднаної дії алюмінію хлориду, свинцю хлориду та стресу за умов фізіологічної функції шишкоподібної залози ($\bar{x} \pm S_x$)

Показники	Інтактні (n=10)	Стресовані тварини (n=10)	Тварини, що отримували солі Al, Pb (n=10)	Стресовані тварини, що отримували солі Al, Pb (n=10)
Діурез, мл/2 год	0,035±0,002	0,036±0,003	0,04±0,002	0,04±0,006
Концентрація креатиніну в плазмі, мкмоль/л	63,0±2,1	75,9±2,7 $p < 0,001$, * $p < 0,001$	113,9±2,9 $p < 0,001$	117,6±2,45 $p < 0,001$
Швидкість клубочкової фільтрації, мкл/хв	147,9±10,3	132,9±14,7	81,42±3,7 $p < 0,001$, * $p < 0,05$	105,2±11,5 $p < 0,05$
Екскреція білка, мг/100 мкл клубочкового фільтрату	0,004±0,0002	0,006±0,0007 $p < 0,05$	0,005±0,0004 $p < 0,05$	0,006±0,0012
Концентрація іонів натрію в сечі, ммоль/л	0,68±0,06	1,38±0,13 $p < 0,001$	0,49±0,03125 $p < 0,05$, * $p < 0,001$	1,32±0,19 $p < 0,01$
Екскреція іонів натрію, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	0,024±0,002	0,048±0,0035 $p < 0,001$	0,017±0,001 $p < 0,01$, * $p < 0,001$	0,048±0,006 $p < 0,01$
Фільтраційна фракція іонів натрію мкмоль/хв	18,9±1,3	17,4±1,96	11,4±0,7 $p < 0,001$	14,05±1,5 $p < 0,05$
Проксимальний транспорт іонів натрію, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	9,7±0,2	9,3±0,6	8,01±0,24 $p < 0,001$	8,7±0,34 $p < 0,05$
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	3,07±0,2	3,77±0,5	5,93±0,2 $p < 0,001$, * $p < 0,01$	4,66±0,3 $p < 0,001$
pH сечі	6,4±0,2	6,6±0,16 * $p < 0,05$	7,2±0,2 $p < 0,05$	7,12±0,18 $p < 0,05$
Екскреція іонів водню, нмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	0,028±0,001	0,029±0,002	0,029±0,002	0,032±0,005
Екскреція кислот, що титруються, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	0,0003±0,00003	0,0021±0,00042 $p < 0,001$, * $p < 0,001$	0,004±0,00064 $p < 0,001$	0,0042±0,0008 $p < 0,001$
Екскреція аміаку, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	0,003±0,00014	0,004±0,0005 $p < 0,05$	0,005±0,0009 $p < 0,05$	0,005±0,001 $p < 0,05$

Примітка. p – різниця вірогідна відносно контрольної групи; *p – різниця вірогідна відносно стресованих тварин, що отримували солі; n – кількість тварин

пах ($p < 0,001$). Враховуючи те, що проксимальний транспорт не залежить від впливу альдостерону, при гіперфункції шишкоподібної залози мелатонін здатний пригнічувати реабсорбцію іонів натрію, що чітко спостерігалось на показниках. Окрім цього, пригнічення проксимального транспорту можна розцінювати як той фактор, що першими уражаються структури проксимального каналця, і відповідно як компенсаторний механізм дистальні відділи намагаються вирівняти іонний обмін. Це можна пояснити проявом захисної реакції організму до збереження даного катіона. Таким чином організм прагне компенсувати втрати натрію шляхом активації дистальної реабсорбції.

Морфологічні зміни нирок, що призводять до порушення процесів ультрафільтрації та реабсорбції віддзеркалюються також на кислотовидільній функції. Аналіз отриманих показників свідчить про зростання екскреції кислот, що титруються, та аміаку у тварин, за умов гіпофункції шишкоподібної залози ($p < 0,001$) щодо показників тварин, що перебували за умов як фізіологічної ($p < 0,001$), так і гіперфункції цього органа ($p < 0,05$).

Проведені дослідження дозволяють стверджувати, що поєднана дія солей алюмінію, свинцю та стресорного чинника має виражений нефротоксичний ефект із порушенням фільтраційної, реабсорбційної та екскреторної функції нирок. Зміна світлового режиму, що викликає різний функціональний стан шишкоподібної залози, а саме гіпофункція, призводить до різних функціональних порушень. У свою чергу, за умов гіперфункції прослідковується протекторний ефект мелатоніну в механізмах корекції відхилень морфофункціонального стану нирок при дії шкідливих чинників та збільшуються адаптаційні можливості органа при уведенні мелатоніну.

Перспективи наукового пошуку. Подальші дослідження дадуть змогу глибше зрозуміти адаптаційні механізми нирок за умов дії антропогенних чинників та факторів навколишнього середовища, дозволять розробити ефективніші методи діагностики та профілактики ниркової патології з урахуванням особливостей їх гуморальної регуляції.

Таблиця 2

Екскреторна, іонорегулювальна та кислотовидільна функції нирок тварин, що зазнали поєднаної дії алюмінію хлориду, свинцю хлориду та стресу за умов гіпофункції шишкоподібної залози ($\bar{x} \pm S_x$)

Показники	Інтактні (n=10)	Стресовані тварини (n=10)	Тварини, що отримували солі Al, Pb (n=10)	Стресовані тварини, що отримували солі Al, Pb (n=10)
Діурез, мл/2 год	0,041±0,0003	0,049±0,001 $p < 0,001$	0,046±0,002 $p < 0,001$	0,046±0,004 $p < 0,001$
Концентрація креатиніну в плазмі, мкмоль/л	55,0±1,4	74,5±2,1 $p < 0,001$, * $p < 0,001$	124,8±5,1 $p < 0,001$	135,4±3,6 $p < 0,001$
Швидкість клубочкової фільтрації, мкл/хв	190,4±15,03	183,2±16,8 * $p < 0,05$	107,09±10,6 $p < 0,001$	124,8±16,2 $p < 0,001$
Екскреція білка, мг/100 мкл клубочкового фільтрату	0,006±0,0001	0,007±0,0003	0,007±0,0005 $p < 0,05$	0,007±0,0006
Концентрація іонів натрію в сечі, ммоль/л	0,63±0,04	0,68±0,1 * $p < 0,05$	1,1±0,12 $p < 0,01$	1,11±0,14 $p < 0,001$
Екскреція іонів натрію, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	0,026±0,001	0,033±0,004	0,05±0,0067 $p < 0,01$	0,05±0,01 $p < 0,05$
Фільтраційна фракція іонів натрію мкмоль/хв	23,8±1,9	22,9±2,0 * $p < 0,05$	14,17±1,4 $p < 0,001$	16,37±2,09 $p < 0,05$
Проксимальний транспорт іонів натрію, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	9,71±0,22	9,033±0,2 $p < 0,05$, * $p < 0,05$	7,18±0,6 $p < 0,001$	8,16±0,28 $p < 0,001$
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	2,77±0,19	3,5±0,2 $p < 0,05$, * $p < 0,01$	5,9±0,55 $p < 0,001$	4,9±0,34 $p < 0,001$
pH сечі	5,9±0,08	6,9±0,15 $p < 0,001$, * $p < 0,05$	7,01±0,1 $p < 0,001$	7,22±0,014 $p < 0,001$
Екскреція іонів водню, нмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	0,032 ±0,0003	0,041±0,001 $p < 0,001$	0,039±0,0021 $p < 0,001$	0,039±0,004 $p < 0,05$
Екскреція кислот, що титруються, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	0,00003 ±0,000002	0,00024±0,00001 $p < 0,001$, * $p < 0,001$	0,00024±0,00002 $p < 0,001$, * $p < 0,001$	0,0051±0,0006 $p < 0,001$
Екскреція аміаку, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	0,00021 ±0,00001	0,0048±0,00024 $p < 0,001$, * $p < 0,05$	0,0061±0,00037 $p < 0,001$	0,0061±0,0007 $p < 0,001$

Примітка: p – різниця вірогідна відносно контрольної групи; *p – різниця вірогідна відносно стресованих тварин, що отримували солі; n – кількість тварин

Таблиця 3

Екскреторна, іонорегулювальна та кислотовидільна функції нирок тварин, що зазнали поєднаної дії алюмінію хлориду, свинцю хлориду та стресу за умов гіперфункції шишкоподібної залози ($\bar{x} \pm S_x$)

Показники	Інтактні (n=10)	Стресовані тварини (n=10)	Тварини, що отримували солі Al, Pb (n=10)	Стресовані тварини, що отримували солі Al, Pb (n=10)
Діурез, мл/2 год	0,042±0,0003	0,04±0,0038 *p<0,05	0,046±0,0027 *p<0,001	0,026±0,0032 p<0,001
Концентрація креатиніну в плазмі, мкмоль/л	54,3±1,3	69,6±1,1 p<0,001, *p<0,001	104,5±6,1 p<0,001, *p<0,05	120,5±5,7 p<0,001
Швидкість клубочкової фільтрації, мкл/хв	167,6±12,8	174,6±19,9 *p<0,01	166,9±14,7 *p<0,01	91,2±15,4 p<0,001
Екскреція білка, мг/100 мкл клубочкового фільтрату	0,0004 ±0,00009	0,004±0,0005 p<0,001	0,017±0,008 p<0,05	0,0044±0,0006 p<0,001
Концентрація іонів натрію в сечі, ммоль/л	0,8±0,01	1,5±0,16 p<0,001	1,47±0,16 p<0,001	1,46±0,15 p<0,001
Екскреція іонів натрію, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	0,033±0,0041	0,06±0,007 p<0,01, *p<0,05	0,067±0,007 p<0,001, *p<0,01	0,038±0,006
Фільтраційна фракція іонів натрію мкмоль/хв	21,0±1,4	22,07±2,4 *p<0,01	21,4±1,7 *p<0,01	11,9±1,9 p<0,01
Проксимальний транспорт іонів натрію, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	9,33±0,2	9,65±0,18	9,23±0,2	9,12±0,33
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	3,2±0,2	2,96±0,1 *p<0,01	3,6±0,22	3,95±0,31 p<0,05
pH сечі	6,7±0,08	6,57±0,08 *p<0,001	5,7±0,07 p<0,001, *p<0,001	7,4±0,1 p<0,001
Екскреція іонів водню, нмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	0,035 ±0,00023	0,033±0,003 *p<0,05	0,034±0,001 *p<0,001	0,023±0,002 p<0,001
Екскреція кислот, що титруються, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	0,00032±0,0002	0,00057±0,0001 p<0,05	0,001±0,00031 p<0,05, *p<0,05	0,00041±0,0001
Екскреція аміаку, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	0,003±0,0001 5	0,0062±0,0006 p<0,001, *p<0,05	0,0045±0,0002 p<0,001	0,004±0,0006

Примітка: p – різниця вірогідна відносно контрольної групи; *p – різниця вірогідна відносно стресованих тварин, що отримували солі; n – кількість тварин

Література

1. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология. – М.: Медицина, 1991. – 496 с.
2. Арушанян Э.Б. Участие эпифиза в антистрессовой защите мозга // Успехи физиол. наук. – 1996. – Т. 27, №3. – С.31-48.
3. Наточин Ю.В. Основы физиологии почки. – Л.: Медицина, 1982. – 207 с.
4. Пишак В.П., Заморский И.И. Функциональная организация фотопериодической системы головного мозга // Успехи физиол. наук. – 2003. – Т. 34, №4. – С.19-23.
5. Пішак В.П. Шишкоподібне тіло і біохімічні основи адаптації. – Чернівці: Мед. академія, 2003. – 152 с.
6. Юматов С.А. Нейромедиаторные интеграция эмоционального возбуждения и механизмы устойчивости к стрессу // Вестник РАМН. – 1995. - №11. – С. 9-16.
7. Solberg L.C., Olson S.L., Turek F.W. et al. Altered hormone levels and circadian rhythm of activity in the WKY rat, a putative animal model of depression // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2001. – Vol. 281(3). – P. 786-794.
8. Tsigos C., Chrousos G.P. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress // J. Psychosom. Res. – 2002. – Vol. 53(4) – P. 865-871.

THE FUNCTIONAL ABILITY OF THE MORPHOLOGICALLY CHANGED KIDNEYS UNDER CONDITIONS OF ALTERED CIRCADIAN RHYTHM

O.I.Petryshen

Abstract. The paper has studied the excretory, ion-regulating and acid-excreting function of the kidneys in rats that underwent a combined action of aluminium and lead salts and a stress factor under conditions of a changed diurnal rhythm. An inhibition of the pineal gland function has been found to result in a reduction of the renal adaptive abilities due to suppressed melatonin synthesis, resulting in more evident malfunctions. A protective property of melatonin and its ability to a certain functional correction of the functions of morphologically altered kidneys has been proved.

Key words: pineal gland, kidney, aluminium chloride, lead chloride, immobilizing stress.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsii)
Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №4. - P.125-128

Надійшла до редакції 15.05.2006 року

УДК 616.36 – 099:546.4/.5:616.432

*О.І.Петришен, *Н.О.Мельник***МОРФОЛОГІЧНА ПЕРЕБУДОВА ПЕЧІНКИ ЗА УМОВ ХРОНІЧНОЇ АЛЮМІНІЄВО-СВИНЦЕВОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ, ІММОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ ТА ГІПОФУНКЦІЇ ШИШКОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ**

Кафедра медичної біології, генетики та гістології, (зав. – чл.-кор. АПН України, проф. В.П.Пішак)

Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці;

*Кафедра гістології та ембріології, (зав. – чл.-кор. АМН України, проф. Ю.Б.Чайковський)

Національного медичного університету ім. О.О.Богомольця, м. Київ

Резюме. В експериментальних дослідженнях на статевозрілих білих щурах-самцях досліджено морфологічну перебудову структур печінки за умов хронічної алюмінієво-свинцевої інтоксикації поєднаної з дією

імобілізаційного стресу на фоні гіпофункції шишкоподібної залози.

Ключові слова: алюмінію хлорид, свинцю хлорид, печінка, імобілізаційний стрес.

Вступ. До числа найважливіших соціальних та медичних проблем, які постали перед людством на порозі ХХІ сторіччя відноситься зростаюча кількість захворювань, які викликані дією сторонніх для організму хімічних сполук – ксенобіотиків [9,10], що підвищило актуальність терміну «екотоксикологія». У багатьох країнах світу зроблені національні програми, направлені на зниження забруднення навколишнього середовища та обмеження їх негативного впливу на здоров'я людини [10].

Важливим напрямом досліджень у фізіології підтримання гомеостазу залишається вивчення закономірностей реорганізації систем у процесі адаптації до певних стресових факторів [1,6].

У повсякденному житті ми часто піддаємося дії стресу, що викликаний різноманітними факторами [7,5]. Це може бути відчуття тривоги, страху, конфліктні ситуації, розумове та фізичне перевантаження, больові подразнення, перегрівання, переохолодження тощо. Ці умови життя сприяють розвитку психосоматичних захворювань, таких, як ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, виразкова хвороба шлунка, пухлинний ріст та неврози.

Проблема захворювань печінки привертала увагу багатьох дослідників. Ще за давніх часів науковців світу цікавило, що призводить до розвитку того чи іншого захворювання печінки, які зміни в структурі органа відбуваються та, власне, і в цілому організмі. Зрозумівши природу печінки, вчені намагалися корегувати як морфологічні, так і функціональні зміни, що відбуваються при патології цього органа [8,4,10].

Мета дослідження. Дослідити морфологічну перебудову структур печінки за умов хронічної алюмінієво-свинцевої інтоксикації, поєднаної з дією імобілізаційного стресу на фоні гіпофункції шишкоподібної залози.

Матеріал і методи. Експериментальні дослідження проводилися на 40 статевозрілих самцях білих щурів, масою 0,15 – 0,18 кг, які утримувалися в умовах віварію при сталій температурі та вологості повітря з вільним доступом до води та їжі [2,3]. Тварин розподілили на 4 групи: I група – контрольна (n=10), II група – дослідна, в якій

тваринам на 14-ту добу експерименту проведено імобілізаційний стрес (n=10), III група – дослідна, в якій тваринам впродовж 14 діб вводили внутрішньошлунково на 1% крохмальній суспензії алюмінію хлорид у дозі 200мг/кг та свинцю хлорид – 50 мг/кг (n=10), IV група – тварини, яким протягом 14-ту діб вводили внутрішньошлунково на 1% крохмальній суспензії алюмінію хлорид у дозі 200мг/кг та свинцю хлорид – 50мг/кг та на 14-ту добу експерименту створювали одногодинний імобілізаційний стрес (n=10). З метою виключення впливу на показники сезонних та добових біоритмів, тварин дослідних груп порівнювали з тваринами першої серії, четвертої групи – внутрішнім контролем. Стрес моделювали шляхом 1-годинної імобілізації тварин у пластикових клітках-пеналах, а вибір доз ґрунтувався на даних літератури (А.П.Авцын и соавт., 1991). Гіпофункція шишкоподібної залози моделювалася шляхом утримання тварин в умовах цілодобового освітлення інтенсивністю 500 люксів.

У ході експерименту велося спостереження за зовнішнім виглядом, поведінкою, масою тіла тварин. Евтаназія тварин здійснювалася відповідно до вимог Європейської конвенції із захисту експериментальних тварин (86/609ЄЕС). Весь матеріал негайно фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну. У більшості випадків печінку видаляли блоком, що дозволяло зберегти макроархітектоніку органа. Макроскопічний аналіз складав опис розмірів печінки, консистенції, кольору, характеру поверхні. Для мікроскопічного дослідження з однієї із часток органа вирізали шматки розміром 0,7-0,5 см.

Отримані зразки промивали в проточній воді з метою запобігання артефактів, пов'язаних з неповним видаленням формаліну. Потім тканину зневоднювали в спиртах зростаючої концентрації. За загальноприйнятою методикою з тканинних зразків виготовляли парафінові блоки. Для гістологічних методик використовували зрізи товщиною 5-7 мкм. Гістологічні дослідження проводили на зрізах товщиною 1-2 мкм із попередньою обробкою предметних скелець полі-L-лізином, що забезпечувало більш міцну фіксацію зрізів.

Для оглядової мікроскопії депарафіновані препарати фарбували гематоксиліном і еозином та вивчали за допомогою світлооптичного мікроскопа SME-M.

Зображення зрізів печінки отримували за допомогою оптичної системи, що складається з цифрової фотокамери „NIKON coolpix 4200” (Китай), штатива-триноги „Velbon CX-460 mini”, мікроскопа „БІОЛАМ”, USB-кабелю та персонального комп’ютера „Athlon XP 2.0”.

Результати дослідження та їх обговорення.

Аналізуючи морфологічні зміни в тканинах печінки встановлено, що у тварин контрольної групи структура органа збережена, часточкова будова не чітко виражена (що відповідає нормі), печінкові пластинки розміщені радіально, центральні вени, гілки ворітної вени, синусоїди помірного кровонаповнення, міжчасточкова сполучна тканина помірно виражена, поліморфізм гепатоцитів (світлі, темні гепатоцити). Велика кількість світлих гепатоцитів у периферійних відділах часточок. Цитоплазма гепатоцитів базофільна, ядра округлої форми, розміщені в центрі клітин, стінки жовчних проток покриті кубічним епітелієм.

На препаратах печінки II дослідної групи відмічено різке розширення судин. Центральні вени нерівномірного кровонаповнення, гілки ворітної вени повнокровні, на відміну від синусоїдів, що недокривні та містять поодинокі еритроцити. Спостерігається осередкова десквамація ендотелію судин, набряк перисинусоїдальних просторів, зменшення кількості темних гепатоцитів у периферійних відділах часточок. Ознаки дистрофічних та некробіотичних змін гепатоцитів.

На гістологічних препаратах печінки тварин III групи спостерігався парез судин, нерівномірне їх кровонаповнення. Одні з них різко повнокровні інші – недокривні та містять гемолізовані еритроцити. Відмічали набряк ендотелію судин, поодинокі клітини ендотелію десквамовані, розпушення навколо судинної сполучної тканини. Візуалізуються дистрофічні зміни гепатоцитів (зерниста, гідропічна, жирова дистрофія) з явищами некробіотичних змін гепатоцитів, некроз поодиноких гепатоцитів. Збільшення кількості світлих гепатоцитів у периферійних відділах часточок.

У тканинах печінки тварин IV дослідної групи спостерігалось паретичне розширення центральних вен, розгалужень ворітної вени та синусоїдів центральних відділів часточок. У більшості відмічалось повнокров’я судин. У деяких з них знаходиться «знята» плазма з невеликою кількістю клітин білої крові. Стаз у капілярах синусоїдного типу, формування ниток фібрину, візуалізація поліморфноядерних лейкоцитів та скупчення тромбоцитів. Явища осередкової десквамації ендотелію судин, порушення епітеліальної вистилки. Скупчення лімфоцитів, макрофагів та нейтрофілів навколо деяких судин. Ознаки руйнування клітин Купфера. Поява світлих гепатоцитів на периферії часточок та зменшення кількості темних. Дистрофічні та некробіотичні зміни

гепатоцитів з ознаками зернистої, гідропічної та жирової дистрофії. Картина осередкових некротичних змін гепатоцитів.

Висновки

1. Дія іммобілізаційного стресу призводить до порушень у судинах печінки, зменшення темних гепатоцитів та збільшення світлих, що вказує на функціональну виснаженість клітин.

2. Суміш солей алюмінію та свинцю викликає дистрофічні зміни в клітинах печінки з явищами зернистої, гідропічної та жирової дистрофії.

3. Поєднана дія солей алюмінію, свинцю та іммобілізаційного стресу призводить до незворотних морфологічних та дистрофічних змін тканин печінки, що сприяє порушення функціональної спроможності органа.

4. Гіпофункція шишкоподібної залози зменшує стійкість печінки до дії шкідливих чинників.

Перспективи наукового пошуку. Подальше вивчення впливу поєднаної дії солей алюмінію, свинцю та стресового фактору за умов гіпофункції шишкоподібної залози на морфологію печінки дадуть можливість виявити динаміку розвитку компенсаторно-адаптаційних та репаративних механізмів, розробити методи їх корекції шляхом введення екзогенного мелатоніну.

Література

1. Василенко Ю.К., Кайшева Н.Ш. К механизму детоксицирующего действия кислых полисахаридов при свинцовой интоксикации у крыс // Хим.-фарм.ж. – 2003. – Т.37, №4. – С.12-15.
2. Каширина Н.К., Купша Е.И. Гисторадиоавтографическое исследование при хронической интоксикации ацетатом свинца и корригировании токоферолом. // Таврич. мед.-биол. вестник.-2003.-Т.6, №4.-С.60-64.
3. Комаров Ф.И., Малиновская Н.К. К проблеме управления биоритмами организма// Клин. мед. - 1996.-№8.-С.4-6.
4. Комаров Ф.И. //Хронобиология и хрономедицина – М.:Медицина, 1989.-400с.
5. Кения М.В., Лукаш А.И., Гуськов Е.П. Роль низкомолекулярных антиоксидантов при окислительном стрессе //Успехи соврем. биол.- 1993.- Т. 113, №4.- С.456-470.
6. Рудько Н.П., Давидов В.В. Вікові особливості впливу похідних 1,2,4-триазоліл-5-меркаптооцтової кислоти на активність редуктаз мікросом печінки при іммобілізаційному стресі// Експерим. та клін. фізіол. і біохімія.-2002.- №4.-С.21-25.
7. Селенітова корекція статусу печінки шурів при порушеннях антиоксидантної системи, спричинених хлоридами алюмінію або кадмію//Укр. біохім. ж. – 1999. – Т.71, №3. – С. 99-103.
8. Янчук В.В., Власик Л.И. Особливості комбінованої дії нітрату натрію та ацетату свинцю в підгострому експерименті на щурах різного віку // Бук. мед. вісник.-2003. – Т.7, №4. – С. 163-167.

9. Nykula T.D. / Biometric vizualization of the chronic renal insufficiency beginning // Nephrology. Dialysis. Transplantation. – 2001. – V.16, N6. – P.A94.

10. Thabrew M.X., Olorunsogo O.O., Olowookere I.O., Bababunmi E.A. Defence mechanisms protecting glial cell cultures against the toxicity of lead//Xenobiotica.- 1982.- Vol.12.-P. 849-853.

MORPHOLOGIC REORGANIZATION OF THE LIVER UNDER CONDITIONS OF CHRONIC ALUMINIUM-LEAD INTOXICATION, IMMOBILIZING STRESS AND HYPOFUNCTION OF THE PINEAL GLAND

O.I.Petryshen, N.A.Mel'nyk

Abstract. A morphologic reorganization of the liver structures under conditions of chronic aluminium-lead intoxication combined with the action of immobilizing stress against a background of pineal hypofunction has been studied in experimental trials on sexually mature albino male rats.

Key words: aluminium chloride, lead chloride, liver, immobilizing stress.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi),
O.O.Bogomolets National Medical University (Kyiv)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №4.- P.129-131

Надійшла до редакції 31.05.2006 року

УДК 612.13/17:577.31:612.67

А.В.Писарук, В.Б.Шатило

**ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СУТОЧНЫХ РИТМОВ
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ:
СВЯЗЬ С РИТМАМИ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА**

Отдел клинической физиологии и патологии внутренних органов (зав. – акад. АМН Украины, проф. О.В.Коркушко)
Института геронтологии АМН Украины, Киев

Резюме. Изучены суточные ритмы ЧСС, АД, температуры тела, МОД и потребления кислорода у здоровых молодых (20-29 лет, 12 чел.) и пожилых (60-74 года, 46 чел.) людей. Показано, что с возрастом снижается амплитуда суточных ритмов изученных показате-

телей. Установлена связь возрастных изменений суточных ритмов сердечно-сосудистой системы и энергетического обмена.

Ключевые слова: суточные ритмы, сердечно-сосудистая система, энергетический метаболизм, старение.

Введение. Основной функцией сердечно-сосудистой системы (ССС) является доставка O₂ тканям. Поэтому интенсивность ее функционирования определяется уровнем энергетического метаболизма в тканях. Об этом свидетельствует корреляция суточных изменений показателем производительности СССР с соответствующими колебаниями потребления кислорода [2]. Установлено, что уровень энергообмена увеличивается днем и уменьшается ночью. Это связано с активацией днем симпатико-адреналовой системы, обеспечивающей повышение активности СССР и увеличение доставки кислорода тканям. Так, максимальные значения показателей производительности СССР приходятся на вторую половину дня: увеличивается частота пульса, систолический и минутный объемы сердца, артериальное давление, сократительная способность миокарда [1,6].

В ряде исследований показано, что при старении снижается амплитуда суточных ритмов ЧСС, АД и температуры тела [3-7]. Однако связь изменений при старении суточных ритмов СССР и энергетического метаболизма не изучена.

Цель исследования. Выяснить связь возрастных изменений суточных ритмов СССР с из-

менениями суточной динамики интенсивности энергетического метаболизма.

Материал и методы. Обследованы практически здоровые молодые (20-29 лет, 12 чел.) и пожилые (60-74 года, 46 чел.) люди. При отборе людей с помощью клинических и инструментальных методов исследования исключалась патология сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной и других систем организма.

Отбор и обследование пожилых людей проводили в клинике Института геронтологии АМН Украины. Все пожилые люди получали стандартное питание, находились на свободном режиме без изменения обычного уровня ежедневной физической активности. Продолжительность ночного сна составляла, в среднем, 8 ч (22.30 - 6.30).

Для исследования суточных ритмов СССР проводилось мониторинг ЧСС и АД в течение суток. АД измерялось автоматически по Короткову с интервалами 30 мин в течение суток. Исследования проводились с помощью суточного монитора АД (АВРМ 04, фирмы Meditech, Венгрия).

Состояние энергетического метаболизма оценивали по температуре тела и потреблению кислорода. Температуру измеряли во рту (суб-

лингвально) электронным термометром с точностью до $0,05^{\circ}\text{C}$ с 4 ч утра до 23 ч вечера, один раз в час.

Для оценки суточных ритмов газообмена регистрировались ЧД, МОД и потребление кислорода в 4 ч ночи и в 4 ч дня с помощью автоматического газоанализатора "Oxuson-4" (фирмы "Mijnhardt", Нидерланды).

Полученные данные обработаны методами вариационной статистики с помощью компьютерной программы «Statistica 6.0, StatSoft, USA». Рассчитывали средние арифметические величины показателей, их ошибки и достоверность различий средних величин в разных группах в соответствии с критерием t Стьюдента. Для выявления связей между показателями использовали корреляционно-регрессионный анализ.

Результаты исследования и их обсуждение.

Проведенные нами исследования суточных ритмов ССС подтвердили наличие закономерных суточных изменений ЧСС и АД (как систолического, так и диастолического) у практически здоровых молодых и пожилых людей. Так, если у молодых людей ночное снижение ЧСС и АД составляло в среднем около 15-20%, то у пожилых людей снижение значений этих показателей в ночное время суток достоверно ниже (табл. 1).

В ряде случаев (около 30%) у пожилых людей не наблюдалось достоверных различий среднего уровня показателей гемодинамики в дневное

и ночное время суток. Реже (около 7%) встречалась инверсия суточных ритмов, когда ночью ЧСС и АД выше, чем днем. Эти данные свидетельствуют о нарушениях суточных ритмов ССС при старении.

Корреляционный анализ показал, что у молодых людей имеет место достоверная взаимосвязь суточных ритмов разных показателей гемодинамики, т.е. их синхронизация ($r=0,4-0,5$, $p<0,05$). При старении эта взаимосвязь значительно ослабевает ($r=0,1-0,2$, $p>0,05$).

Для оценки выраженности суточных колебаний значений показателей центральной гемодинамики рассчитывали отношение средних уровней этих показателей днем и ночью (циркадный индекс). Как видно из таблицы 1, циркадный индекс ЧСС и АД достоверно ниже у пожилых людей и приближается к единице, что свидетельствует об отсутствии существенных различий значений этих показателей в разное время суток.

Для оценки особенностей суточной динамики показателей ССС у людей разного возраста рассчитаны усредненные кривые ЧСС и АД. Из усредненных кривых суточной динамики этих показателей (рис. 1) видно, что у пожилых людей, в отличие от молодых, снижены суточные колебания ЧСС и АД. В ночное время суток АД у пожилых людей достоверно ($p<0,05$) выше, по сравнению с молодыми. В то же время ЧСС выше у молодых в дневное время суток. Кроме то-

Таблица 1

Показатели суточного мониторинга ЧСС и АД у здоровых людей разного возраста ($M\pm m$)

Показатель	Молодые люди			Пожилые люди		
	день	ночь	Δ	день	ночь	Δ
ЧСС, уд/мин	$82\pm 2,1$	$63\pm 1,7$	$-19\pm 2,4^*$	$72\pm 2,5^{\#}$	$61\pm 2,4$	$-11,2\pm 2,2^{\#}$
САД, мм рт. ст.	$119\pm 3,5$	$101\pm 4,3$	$-17\pm 2,8^*$	$121\pm 3,6$	$114\pm 5,0^{\#}$	$-7,1\pm 2,6^{\#}$
ДАД, мм рт. ст.	$76\pm 2,3$	$65\pm 2,9$	$-11\pm 2,1^*$	$78\pm 2,3$	$74\pm 2,9^{\#}$	$-3,9\pm 1,7^{\#}$
Циркадные индексы показателей						
	день/ночь			день/ночь		
ЧСС	$1,3\pm 0,04$			$1,18\pm 0,02^{\#}$		
САД	$1,18\pm 0,03$			$1,07\pm 0,02^{\#}$		
ДАД	$1,17\pm 0,02$			$1,05\pm 0,02^{\#}$		

Примечание. * – достоверность сдвига ($p<0,05$); # – $p<0,05$ по сравнению с соответствующими показателями у молодых людей

Таблица 2

Показатели вентиляционной функции легких, газообмена и температуры тела в разное время суток у молодых и пожилых здоровых людей ($M\pm m$)

Показатель	Молодые люди		Пожилые люди	
	день (16 ч)	ночь (4 ч)	день (16 ч)	ночь (4 ч)
ЧД, мин^{-1}	$15,4\pm 1,5$	$11,5\pm 1,2$	$16,6\pm 1,6$	$15,1\pm 1,3^*$
МОД, л/мин	$9,9\pm 2,5$	$8,0\pm 1,5$	$13,1\pm 2,1$	$11,6\pm 1,5^*$
Потребление O_2 , л/мин	$0,32\pm 0,04$	$0,23\pm 0,05$	$0,23\pm 0,06^*$	$0,20\pm 0,04$
Температура тела, $^{\circ}\text{C}$	$36,87\pm 0,07$	$36,01\pm 0,07$	$36,58\pm 0,08^*$	$36,02\pm 0,09$
Циркадные индексы				
ЧД	$1,33\pm 0,07$		$1,10\pm 0,11^*$	
МОД	$1,24\pm 0,05$		$1,13\pm 0,05^*$	
Потребление O_2	$1,39\pm 0,06$		$1,15\pm 0,07^*$	
Температура тела	$1,024\pm 0,005$		$1,015\pm 0,003^*$	

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с молодыми людьми

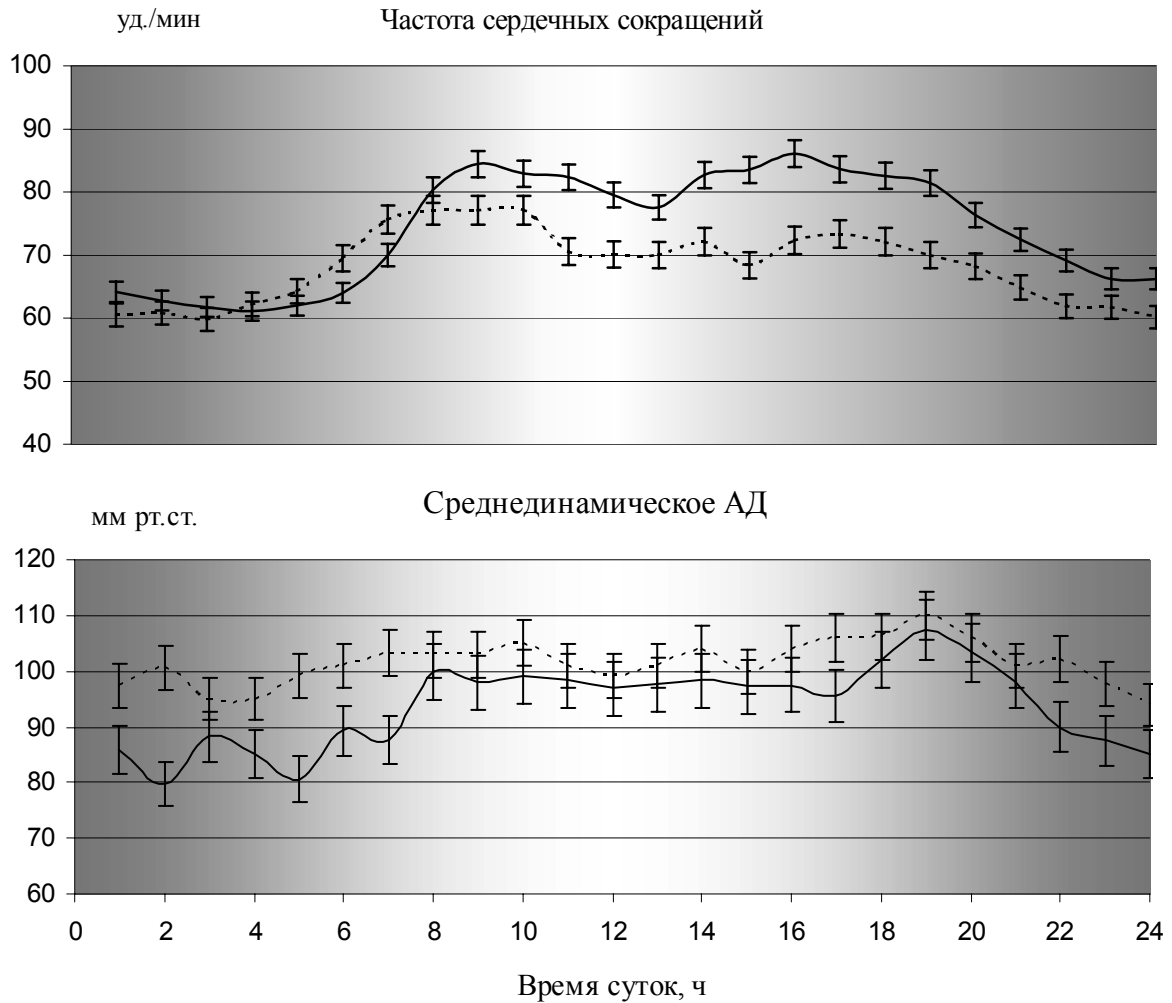


Рис. 1. Суточная динамика ЧСС и среднединамического АД у молодых (сплошная линия) и пожилых (пунктирная линия) практически здоровых людей

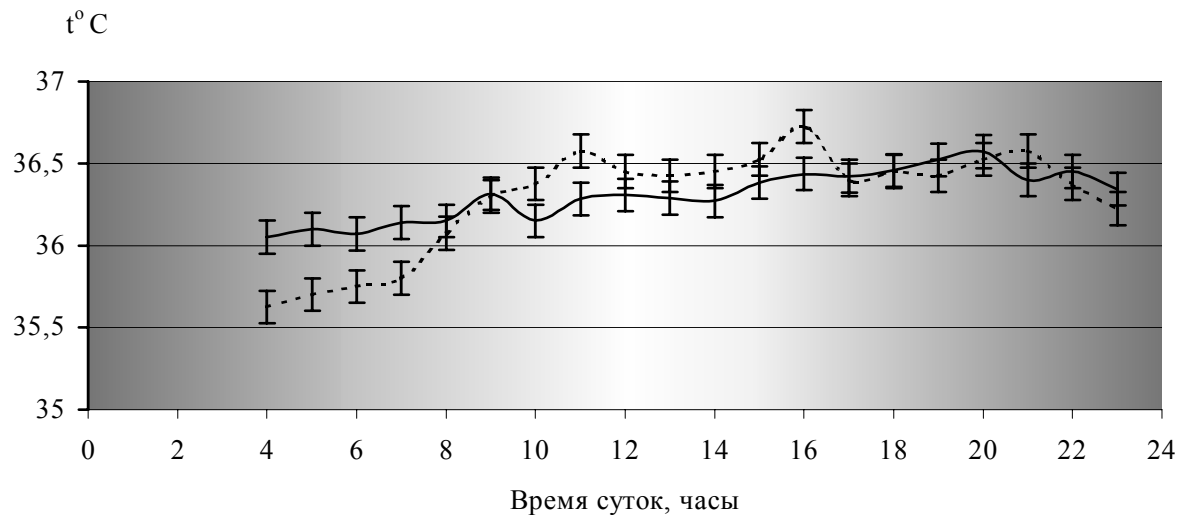


Рис. 2. Суточная динамика оральной температуры тела у здоровых молодых (пунктирная линия) и пожилых (сплошная линия) людей

го, можно отметить различный ход суточных кривых ЧСС и АД в утренние часы у людей разного возраста. Так, у пожилых людей начало утреннего подъема ЧСС и АД наблюдается примерно на 1 ч раньше, чем у молодых людей. Однако у молодых людей утренний подъем ЧСС и АД происходит быстрее. Такие различия хода кривых

суточной динамики показателей свидетельствуют о сдвиге фазы циркадианного ритма ССС при старении. Это согласуется со сдвигом суточного ритма сон-бодрствование у пожилых людей, для которых характерно более раннее пробуждение утром, по сравнению с молодыми людьми.

Как видно из рис. 1, суточные кривые ЧСС и АД имеют “двугорбый” характер как у молодых, так и у пожилых людей. Первый пик наблюдается утром (примерно в 8-10 ч), второй – вечером (примерно в 17-19 ч). Такие же пики, по данным литературы, имеет суточная динамика работоспособности и уровня энергетического метаболизма.

При старении происходят нарушения суточных ритмов ССС. В то же время, механизмы этих нарушений практически не изучены. Можно предположить, что в основе нарушений суточных ритмов ССС при старении лежат изменения суточных ритмов энергетического метаболизма.

Полученные нами средние значения показателей энергетического метаболизма в дневное и ночное время суток у здоровых молодых и пожилых людей приведены в таблице 2.

Из представленных данных видно, что у молодых людей отмечается снижение температуры тела, ЧД, МОД и потребления кислорода в ночное время суток (табл. 2, рис. 2). В то же время у пожилых людей циркадные различия этих показателей существенно меньше, о чем свидетельствует уменьшение у них циркадных индексов. Снижение вентиляции легких в ночное время суток связано с замедлением энергетического метаболизма, о чем свидетельствует уменьшение потребления кислорода. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о снижении амплитуды суточных ритмов вентиляции и газообмена при старении.

С помощью корреляционного анализа установлено, что между показателями энергетического метаболизма (потребление O_2 , температура) в разное время суток и показателями гемодинамики (ЧСС, АД) имеет место достоверная связь ($r=0,48$ у молодых и $r=0,36$ у пожилых людей).

Выводы

1. При старении нарушаются суточные ритмы сердечно-сосудистой системы: снижается их

амплитуда, сдвигается фаза, в ряде случаев происходит инверсия.

2. С возрастом уменьшаются суточные колебания показателей энергетического обмена.

3. Суточные изменения показателей сердечно-сосудистой системы коррелируют с изменениями показателей энергетического метаболизма.

4. Одной из возможных причин возрастных изменений суточных ритмов сердечно-сосудистой системы являются изменения при старении суточных ритмов энергетического метаболизма.

Литература

1. Заславская Р.М. Суточные ритмы у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. – М: Медицина, 1991. – 234 с.
2. Хронобиология и хрономедицина / Под ред. Ф.И. Комарова. - М.: Медицина, 2000. – 400 с.
3. Haimov I., Lavie, P. Circadian characteristics of sleep propensity function in healthy elderly: A comparison with young adults // Sleep. – 1997. – №20. – P. 94-300.
4. Monk T.H., Buysse D.J., Reynolds C.F. III, Kupfer D.J., Houck P.R. Circadian temperature rhythms of older people // Experimental Gerontology. – 1995. – №30. – P. 455-474.
5. Myers, B.L., Badia, P. Changes in circadian rhythms and sleep quality with aging: Mechanisms and interventions // Neuroscience and Biobehavioral Reviews. – 1995. – № 7. – P. 552-559.
6. O'Brain E., Murphy J., Tyndall A. et al. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure in men and women aged 17 to 80 years: The Allied Irish Bank Study // J. Hypertens.- 1991.- №9.- P. 355- 360.
7. Weitzman E.D., Moline M.L., Czeisler C.A., Zimmerman J.C. Chronobiology of aging: Temperature, sleep-wake rhythms and entrainment // Neurobiology of Aging. – 1982. – №3. – P. 299-309.

AGE-RELATED CHANGES OF CIRCADIAN RHYTHMS OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM: RELATION WITH RHYTHMS OF ENERGY METABOLISM

A.V.Pisaruk, V.B.Shatilo

Abstract. The circadian rhythms of the heart rate (HR), arterial blood pressure (ABP), the body temperature, the respiratory minute volume (RMV) and oxygen consumption in healthy young (20-29 years, 12 persons) and elderly (60-74 years, 46 persons) subjects have been studied. It has been demonstrated that the amplitude of circadian rhythms of the studied parameters decreases as age progresses. A correlation of age-related changes of circadian rhythms of cardiovascular system and energy metabolism has been established.

Key words: circadian rhythms, cardiovascular system, energy metabolism, aging.

Institute of Gerontology of Ukraine's AMS (Kiev)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №4. - P.131-134

Надійшла до редакції 17.05.2006 року

УДК 616.61-099:546.4/5:612.017.2

В.П.Пішак, В.Г.Висоцька, В.М.Магальяс

ХРОНОРИТМИ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ НИРОК ПРИ ІНТОКСИКАЦІЇ ХЛОРИДАМИ ТАЛІЮ, СВИНЦЮ ТА АЛЮМІНІЮ

Кафедра медичної біології, генетики та гістології (зав. - чл.-кор. АПН України, проф. В.П.Пішак)
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

Резюме. В експериментах на нелінійних самцях білих щурів досліджено 14-добовий вплив талію, свинцю і алюмінію хлоридів на хроноритми екскреторної, кислотовидільної, іонорегулювальної функцій нирок. Встановлено, що свинець, порівняно з талієм та алюмінієм викликає значну дизритмію процесів ниркового транспорту натрію з ознаками ушкодження проксимального відділу нефрону. Зниження середньодобових рівнів діурезу та клубочкової фільтрації, високі мезори

екскреції кислих валентностей вказували на порушення екскреторної та кислотовидільної функцій нирок при інтоксикації свинцем. Талій та алюміній пошкоджували переважно дистальний відділ нефрону. Перебудова хроноритмів екскреторної та кислотовидільної функцій нирок мала компенсаторний характер.

Ключові слова: хроноритми, функції нирок, хлориди талію, свинцю і алюмінію.

Вступ. Талій, свинець і алюміній належать до групи екологічних забруднювачів біосфери і створюють значний ризик для здоров'я людей. Ці метали призводять до формування токсичних нефропатій, які проявляються у вигляді різноманітних симптомокомплексів [5].

При вивченні токсичних нефропатій увага зосереджена на виявленні специфічних проявів пошкодження нирок та їх зв'язку зі специфікою дії того чи іншого металу та токсину. Актуальним завданням залишається пошук надійних критеріїв ранньої діагностики патогенного впливу цих ксенобіотиків на організм, маркерами якого можуть бути порушення хроноритмів фізіологічних процесів [6,7].

Великі дози важких металів пошкоджують нирки [1,2,4], але нефротоксичність середніх доз талію, свинцю і алюмінію при циркадінних змінах вивчена недостатньо.

Мета роботи. Вивчити хроноритми функцій нирок за умов хронічної дії середніх доз талію, свинцю і алюмінію хлоридів.

Матеріал і методи. В експериментах на нелінійних самцях білих щурів, масою 150-200 г досліджено 14-добовий вплив талію хлориду в дозі 10 мг/кг [2,9], свинцю хлориду в дозі 50 мг/кг [7]

та алюмінію хлориду в дозі 200 мг/кг [9], а також комбінацію металів в тих же дозах, на хроноритми екскреторної, кислотовидільної, іонорегулювальної функцій нирок.

Контрольній групі тварин вводили водопровідну воду. Біоритми функцій нирок досліджували в кінці експерименту з 6-годинним інтервалом за умови 5% водного навантаження. Визначення проводили за стандартними методиками [3,9]. Результати статистично обробляли методом "Косинор-аналізу" та параметричними методами статистики на ЕВМ.

Результати дослідження та їх обговорення. Алюмінію хлорид знижував середньодобовий рівень діурезу з мінімальними значеннями показника вночі (рис.1). Талію та свинцю хлориди перебудовували фазову структуру ритмів у межах стабільних мезорів з високою амплітудою.

Алюміній та свинець гальмували швидкість клубочкової фільтрації (рис. 2), водночас спостерігали гіперазотемію. Талій, навпаки, вдвічі збільшував рівень ультрафільтрації, особливо вдень та ввечері з акрофазою о 20.00 год. За цих умов компенсаторно зростала реабсорбція води (рис. 3) та концентраційний індекс ендogenous креатиніну.

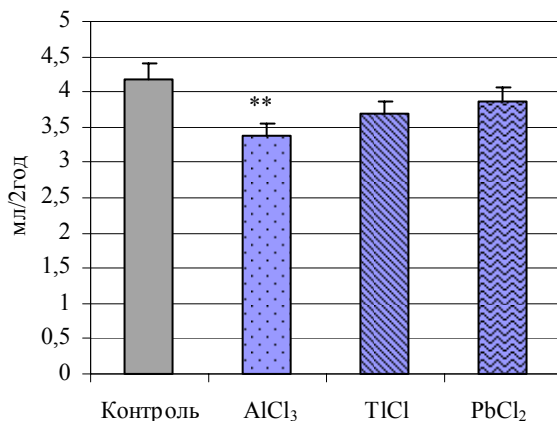


Рис.1. Діурез тварин, яким вводили солі металів

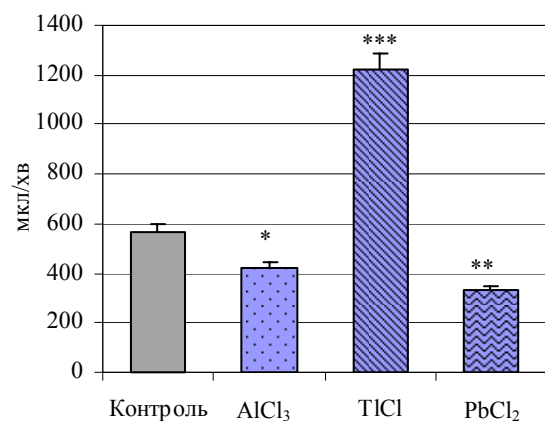


Рис.2. Клубочкова фільтрація тварин, які зазнавали дії солей металів

Примітка до рис. 1,2. p - ступінь достовірності змін досліджуваних показників між дослідною

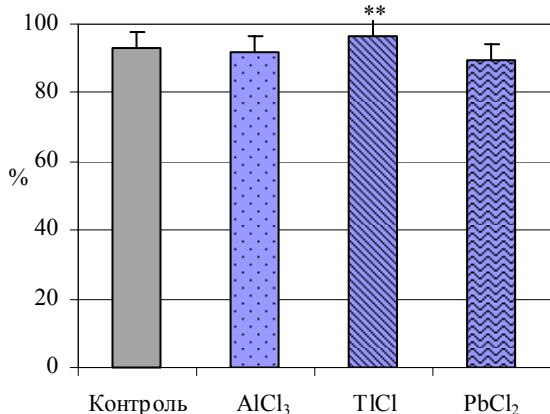


Рис. 3. Відносна реабсорбція води в каналцях нирок шурів при дії солей металів

Деструктивні зміни гломерулярного фільтру при алюмінієвій нефропатії віддзеркалювалися підвищеною екскрецією білка. Талій знижував мезор показника, а за свинцевої інтоксикації він залишався стабільним. В усіх випадках зростала амплітуда ритмів та змінювалася фазова структура.

Виразений десинхроноз іонорегулювальної функції вказував на пошкодження важкими металами ниркових транспортних систем. У першу чергу це проявлялося підвищеною екскрецією натрію. Алюмінію хлорид в декілька разів збільшував середньодобовий рівень показника, а свинець - дещо менше. Характерно, що високу екскрецію катіона спостерігали за низького фільтраційного заряду, але й за таких умов його абсолютна та відносна реабсорбція залишалися зниженими (рис. 4). За алімінієвої інтоксикації гальмувався проксимальний транспорт натрію, особливо вночі та вранці, що цілком закономірно призводило до збільшення фільтраційного навантаження на дистальні відділи нефронів і підвищувало рівень реабсорбції іонів натрію.

Високий рівень проксимального транспорту натрію при талотоксикозі мав адаптивну направленість, запобігаючи втратам натрію при високій клубочковій фільтрації. Дистальна реабсорбція гальмувалася, очевидно внаслідок блокади натрій/калієвої АТФ-ази.

Свинець не змінював проксимальної реабсорбції натрію, але вдвічі збільшував дистальний транспорт, проте рівень екскреції залишався високим.

Десинхроноз кислотовидільної функції нирок віддзеркалював високу екскрецію титрованих кислот та аміаку. Максимальні зміни реєстрували за свинцевої інтоксикації, менші - при алюмінієвій нефропатії, а при талотоксикозі мезори залишалися стабільними на фоні високих амплітуд. Свинець пригнічував екскрецію активних іонів водню, тому кислотність сечі змінювалася в лужний бік.

При комбінованій дії важких металів максимально знижувалася клубочкова фільтрація щодо величин контролю зі зростаючими ознаками гіперазотемії і протеїнурії, порушувалася концентраційна функція. Збільшувалася екскреція натрію з акрофазою о 02.00 год., коли рівень показника

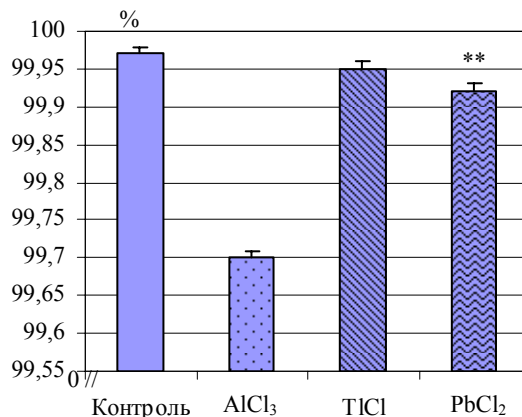


Рис. 4. Відносна реабсорбція іонів натрію в тубулярному апараті нирок тварин при дії солей металів

зростав в двічі, незважаючи на активацію в цей період проксимальної та дистальної реабсорбції, але нижчий ніж при інтоксикації алюмінієм. Рівень екскреції титрованих кислот та аміаку також нижчий, ніж при алюмінієвій та свинцевій нефропатіях.

Висновок

Нефротоксичність, викликана талію, свинцю і алюмінію хлоридами, порушує хроноритмічну організацію іонорегулювальної, екскреторної та кислотовидільної функції нирок, що призводить до виражених функціональних змін нирок, особливо при талотоксикозі.

Література

1. Жаворонков А. А. Микроэлементозы ятрогенного происхождения // Арх. патол. -1991. - Т.53, №11. - С. 73-76.
2. Кухарчук О.Л., Кокошук Г.І., Магальяс В.М. та ін. Біохімічні механізми нефротоксичної дії важких металів // Вісн. Чернівецьк. держ. ун-ту. - 1998. - Вип. 20. - С. 23-28.
3. Лабораторные методы исследования в клинике / Меньшиков В.В., Делекторская Л.Н., Золотницкая Р.П. и др./ Под редакцией В.В.Меньшикова. - М.: Медицина, 1987.- 368 с.
4. Наточин Ю.В. Основы физиологии почек. - М.: Медицина, 1982. - 280с.
5. Османов И.М. Роль тяжелых металлов в формировании заболеваний органов мочевой системы // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. - 1996. - №1. - С. 36 -40.
6. Пішак В.П. Шишкоподібне тіло: місце і роль у хроноритмологічній організації фізіологічних функцій // Бук. мед. вісник. – 2002. – Т.6, №3-4. – С. 4-6.
7. Пішак В.П., Бойчук Т.М. Хроноритми гемокоагуляції і функції нирок при інтоксикації важкими металами // Бук. мед. вісник. – 1999.- №3 - С.64-71.
8. Руденко С.С. Алюміній у природних біотопах. – Чернівці: Вид-во ЧНУ “Рута”, 2001. – 300 с.
9. Чала К.М. Вплив хлористих сполук талію, кадмію і свинцю на кислотно-лужний гомеостаз організму: Автореф. дис... канд. біол. наук.: 03.00.04 / Чернівецьк. держ. ун-т. - Чернівці, 1997. - 16 с.

**CHRONORHYTHMS OF THE FUNCTIONAL STATE OF THE KIDNEYS
AFTER INTOXICATING WITH THALLIUM, LEAD AND ALUMINIUM CHLORIDES***V.P.Pishak, V.G.Vysots'ka, V.M.Mahalias*

Abstract. The authors have studied a 14-day influence of thallium, lead and aluminium chlorides on the excretory, acid-excreting and ion-regulating renal function in experiments on nonlinear male albino rats. It has been established that lead evokes more considerable dysrhythmia of the processes of the renal transport of sodium ions with signs of damage of the nephron proximal portion compared with thallium and aluminium. A decrease of the average circadian levels of diuresis and glomerular filtration, high mesors of excretion of acid valences pointed to disturbances of the excretory and acid-excretory function of the kidneys when intoxicated by lead. Thallium and aluminium damaged mainly the distal portion of the nephron. The reorganization of the chronorhythms of the excretory and acid-excreting function of the kidneys had a compensatory character.

Key words: chronorhythm, renal functions, chlorides of thallium, lead and aluminium.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №4. – P.135-137

Надійшла до редакції 11.05.2006 року

УДК 612.43:612.176]:612.017.2

*В.П.Пішак, А.А.Ходоровська, Л.Я.Федонюк, Н.П.Пентелейчук***МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ В УМОВАХ
СТРЕСУ НА ФОНІ УВЕДЕННЯ МЕЛАТОНІНУ В РІЗНІ ТЕРМІНИ ДОБИ**

Кафедра медичної біології, генетики та гістології (зав. – чл.-кор. АПН України, проф. В.П.Пішак)
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

Резюме. Вивчені особливості морфофункціонального стану щитоподібної залози в умовах іммобілізаційного стресу. Доведена протекторна роль мелатоніну

в механізмах корекції відхилень стану щитоподібної залози при стресі.

Ключові слова: щитоподібна залоза, стрес, мелатонін.

Вступ. На сьогоднішній день суспільство зазнає зростаючого стресорного навантаження. Все більшої актуальності набуває проблема вивчення механізмів розвитку патологічних змін внаслідок дії стресорних факторів, а також пошуку способів адаптації організму та його захисту від стресу [1,3]. Основою розвитку патологічних станів при стресі є тривалий вплив гормонів, які беруть участь у формуванні стресової реакції і викликають порушення в обміні ліпідів, вуглеводів та електролітів [2]. Досягнуто певних успіхів у з'ясуванні значення гіпофіз-наднирничкової системи при стресі [4]. Однак зміни метаболізму і функції інших відділів нейроендокринної системи, зокрема систем гіпоталамус-аденогіпофіз-щитоподібна залоза та епіфіз-щитоподібна залоза, вивчені недостатньо [7].

Мета дослідження. Вивчити особливості морфофункціонального стану щитоподібної залози в умовах стресу та визначити роль мелатоніну в механізмах корекції відхилень морфофункціонального стану щитоподібної залози при стресі за допомогою сучасних морфологічних та гормональних досліджень.

Матеріал і методи. Експериментальні дослідження проведено на 28 білих статевозрілих щурах-самцях масою 100-150 г. Тварини знаходилися на стандартному раціоні в приміщенні віварію при кімнатній температурі з вільним доступом до їжі та води. Тварини розподілені на три експери-

ментальних групи: 1–ша група (n=7) – контрольна; 2–га група (n=7) – тварини, які піддавалися стресу; 3–тя група (n=14) – тварини, яким перед стресом вводили мелатонін. З метою вивчення ефекту мелатоніну залежно від часу його введення 3 група розподілена на дві підгрупи: підгрупа М14 (n=7) – тварини, яким перед стресом вводили мелатонін у 14.00, підгрупа М20 (n=7) – тварини, яким перед стресом вводили мелатонін у 20.00. Стрес моделювали шляхом 1-годинної іммобілізації тварин у пластикових клітках. Мелатонін тваринам вводили внутрішньошлунково за допомогою зонда в дозі 1 мг/кг за 1 годину до стресу. Забір матеріалу для світлооптичних досліджень щитоподібної залози згідно із загальноприйнятими методиками. Гістологічні зрізи товщиною 5-6 мкм зафарбовували гематоксилін-еозином.

Для вивчення тиреоїдного гомеостазу визначали вміст вільних тиреоїдних гормонів (Т₃, Т₄), тиреотропного гормону (ТТГ) та кортизолу в плазмі крові за допомогою імуноферментного аналізу з використанням наборів реагентів. Морфологічні особливості щитоподібної залози визначали за допомогою морфометричного методу з використанням програми для аналізу зображень „ВидеоТест-Размер 5.0”. Вивчали об'єм фолікула, площі фолікула, колоїду, фолікулярного епітелію, тироцита, середню висоту тироцита, фолікулярно-колоїдний індекс та індекс накопичення

колоїду [5]. Отримані результати оцінювали за допомогою дескриптивного та дисперсійного аналізів. Для множинного порівняння груп застосовували критерій Ньюмена-Кейлса.

Результати дослідження та їх обговорення. Дослідження структурної організації щитоподібної залози тварин, яким вводили перед стресом мелатонін о 14.00 год показали, що паренхіма залози представлена фолікулами, які щільно прилягають один до одного. Переважаюча більшість з них заповнена колоїдом. У частині фолікулів зустрічаються резорбційні вакуолі, які нерівномірно розташовані по периметру накопичення колоїду. Висота фолікулярного епітелію за формою наближається до кубічної. Цитоплазма еозинофільна, ядра округлої та сплющеної форми.

Морфометричні дослідження показали, що у тварин, яким перед стресом вводили мелатонін о 14.00 год, вірогідно зменшується площа фолікула, колоїду, фолікулярного епітелію, тироцита порівняно з інтактними щурами. Вказані зміни морфометричних показників цієї групи подібні до величин у стресових щурів без попереднього уведення мелатоніну (табл. 1).

Розрахунок морфологічних індексів функціональної активності щитоподібної залози показав, що в щурів даної групи спостерігається вірогідне зменшення фолікулярно-колоїдного індексу порівняно з тваринами, які піддавалися 1-годинній іммобілізації без попереднього уведення мелатоніну та збільшення індексу накопичення колоїду. Такі зміни морфологічних індексів вказують на менш виражену активацію щитоподібної залози на стрес у щурів, яким попередньо вводили мелатонін о 14.00 год, порівняно зі стресованими щурами, що його не отримували (табл. 1).

Гормональні дослідження тварин за умов іммобілізаційного стресу на фоні попереднього уведення мелатоніну о 14.00 год показали, що вміст вільного T_3 у плазмі крові є майже однаковим з аналогічними показниками тварин контрольної групи та тварин, які зазнавали стресу. Вміст вільного T_4 у плазмі крові практично не відрізнявся від контрольного значення, натомість був значно меншим, ніж у тварин, які піддавалися стресу ($6,14 \pm 0,806$ та $9,47 \pm 2,594$ пмоль/л відповідно, $p < 0,02$). Визначається значне зростання конверсії тиреоїдних гормонів (vT_3/vT_4) порівняно з групою стресованих тварин ($3,13 \pm 0,590$ та $1,14 \pm 0,281$ відповідно, $p < 0,05$). Вміст ТТГ у тварин, яким перед стресом вводили мелатонін, практично не відрізняється від контрольного (табл. 2).

Наведені результати гормональних досліджень тиреоїдного статусу щурів, яким перед стресом вводили мелатонін о 14.00 год, також вказують на меншу активацію щитоподібної залози у відповідь на стрес. До того ж у цій групі відбувається перебудова тиреоїдного гомеостазу шляхом зростання конверсії тиреоїдних гормонів.

Вміст кортизолу в плазмі крові щурів, яким перед іммобілізацією вводили мелатонін о

14.00 год, вірогідно нижчий за аналогічний показник стресованих щурів, які його не отримували. Крім того, глюкокортикоїдна функція наднирникових залоз тварин цієї групи практично не відрізнялася від контрольних значень. Низький рівень активації гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи в стресованих щурів, які отримували мелатонін, вказує на його виражений стреспротективний ефект. Ймовірно, що саме антистресорна дія мелатоніну зумовлює менш виражену активацію щитоподібної залози у відповідь на стрес у тварин цієї групи.

Структурна організація щитоподібної залози тварин, яким вводили перед стресом мелатонін о 20.00 год, мало відрізняється від такої у тварин, які отримували перед стресом мелатонін о 14.00 год. Так, паренхіма залози представлена фолікулами, які тісно прилягають один до одного. Просвіт фолікулів заповнений колоїдом помірної щільності та містить десквамовані клітини фолікулярного епітелію. У більшості фолікулів колоїд щільно прилягає до поверхні тироцитів. Висота фолікулярного епітелію за формою наближається до кубічної. Цитоплазма еозинофільна, ядра округлої та сплющеної форми різні за розмірами.

Морфометричні дослідження фолікулів щитоподібної залози тварин, яким перед стресом вводили мелатонін о 20.00 год, встановили такі особливості: вірогідно зменшуються площі фолікула, колоїду, фолікулярного епітелію та тироцита порівняно з контрольною групою (табл. 3). Зміни морфологічних індексів функціональної активності щитоподібної залози тварин цієї групи подібні до таких у щурів, яким перед стресом не вводили мелатонін. Проте фолікулярно-колоїдний індекс є вірогідно меншим ($5,68 \pm 0,85$ та $7,47 \pm 0,45$ відповідно, $p < 0,05$), а індекс накопичення колоїду – більшим ($1,87 \pm 0,03$ і $1,76 \pm 0,03$ мкм² відповідно, $p < 0,05$). Не виявлено статистично вірогідної різниці між значенням фолікулярно-колоїдного індексу щурів, яким перед стресом вводили мелатонін о 20.00 год, та аналогічним показником інтактних тварин (табл. 3).

Зазначені зміни морфометричних показників вказують на менш виражене підвищення функціональної активності щитоподібної залози у відповідь на стресове навантаження при уведенні тваринам перед стресом мелатоніну о 20.00 год.

Аналіз імуноферментних досліджень у тварин в умовах іммобілізаційного стресу на фоні попереднього уведення мелатоніну о 20.00 год показали, що вміст вільного T_4 у сироватці крові у тварин цієї групи практично не відрізнявся від контрольного значення, натомість був значно меншим, ніж у тварин, які зазнавали стресу без попереднього уведення мелатоніну ($4,76 \pm 0,191$ і $12,38 \pm 2,548$ пмоль/л відповідно, $p < 0,02$). Вміст вільного T_3 у сироватці крові тварин цієї групи є майже однаковим з аналогічними показниками тварин контрольної та у тварин, які піддавалися стресу. У цій групі визначається зростання конверсії тиреоїдних гормонів порівняно з групою

Таблиця 1

Морфометричні показники щитоподібної залози в умовах стресу на фоні попереднього введення мелатоніну о 14.00 год (M±SEM)

Показник	Інтактні щури, n=7	Стресовані щури, n=7	M14, щури, n=7
Об'єм фолікула, мкм ³	41995,0±3327,9	37849,0±1693,5	44425,0±2513,8
Площа фолікула, мкм ²	2100,0±50,25	1519,0±42,13 *	1574,0±52,15 *
Площа колоїду, мкм ²	518,1±22,18	283,2±19,58 *	386,3±25,35 * #
Площа фолікулярного епітелію, мкм ²	1582,0±35,11	1236,0±29,25 *	1188,0±30,11 *
Площа тироцита, мкм ²	157,7±3,16	153,2±3,36	134,6±2,44 * #
Середня висота тироцита, мкм	12,28±0,18	12,52±0,18	11,78±0,13 * #
Фолікулярно-колоїдний індекс	3,80± 0,15	7,47± 0,45	6,01±0,48 * #
Індекс накопичення колоїду	2,12 ±0,03	1,76± 0,03	1,90 ±0,03* #

Примітка. * – різниця вірогідна щодо контролю (p<0,05); # – різниця вірогідна щодо стресу (p<0,05); M14 – група тварин, яким перед стресом вводили мелатонін о 14.00 год

Таблиця 2

Вміст гормонів щитоподібної залози в плазмі крові в умовах стресу на фоні попереднього введення мелатоніну о 14.00 год (M±SEM)

Показник	Інтактні щури, n=7	Стресовані щури, n=7	M14, щури, n=7
Вільний T ₃ , пмоль/л	12,76±1,586	12,533±2,443	11,74±1,898
Вільний T ₄ , пмоль/л	6,143±0,806	12,389±2,548 *	3,947±0,308 #
Відношення вT ₃ /вT ₄	2,533±0,412	1,144±0,281 *	3,130±0,590 #
ТТГ, мМО/л	0,118±0,053	0,232±0,116	0,163±0,069
Відношення ТТГ/вT ₄	2,120±0,821	2,035±0,957	4,452±2,013

Примітка. * – різниця вірогідна щодо контролю (p<0,05); # – різниця вірогідна щодо стресу (p<0,05); M14 – група тварин, яким перед стресом вводили мелатонін о 14.00 год

Таблиця 3

Морфометричні показники щитоподібної залози в умовах стресу на фоні попереднього введення мелатоніну о 20.00 год (M±SEM)

Показник	Інтактні щури, n=7	Стресовані щури, n=7	M20, щури, n=7
Об'єм фолікула, мкм ³	41995,0±3327,9	37849,0±1693,5	38925,0±1640,4
Площа фолікула, мкм ²	2100,0±50,25	1519,0±42,13 *	1465,0±37,22 *
Площа колоїду, мкм ²	518,1±22,18	283,2±19,58 *	337,4±15,75 *
Площа фолікулярного епітелію, мкм ²	1582,0±35,11	1236,0±29,25 *	1127,0±25,53 * #
Площа тироцита, мкм ²	157,7±3,16	153,2±3,36	149,6±2,70
Середня висота тироцита, мкм	12,28±0,18	12,52±0,18	11,89±0,17 #
Фолікулярно-колоїдний індекс	3,80± 0,15	7,47±0,45 *	5,68±0,85 #
Індекс накопичення колоїду	2,12 ±0,03	1,76±0,03 *	1,87±0,03* #

Примітка. * – різниця вірогідна щодо контролю (p<0,05); # – різниця вірогідна щодо стресу (p<0,05); M20 – група тварин, яким перед стресом вводили мелатонін о 20.00 год

Таблиця 4

Вміст гормонів щитоподібної залози в плазмі крові в умовах стресу на фоні попереднього введення мелатоніну о 20.00 год (M±SEM)

Показник	Інтактні щури, n=7	Стресовані щури, n=7	M20, щури, n=7
Вільний T ₃ , пмоль/л	12,76±1,586	12,53±2,443	11,06±1,355
Вільний T ₄ , пмоль/л	6,14±0,806	12,38±2,548 *	4,76±0,191 #
Відношення вT ₃ /вT ₄	2,53±0,412	1,14±0,281 *	2,29±0,204 #
ТТГ, мМО/л	0,11±0,053	0,23±0,116	0,15±0,056
Відношення ТТГ/вT ₄	2,12±0,821	2,03±0,957	3,43±1,410

Примітка. * – різниця вірогідна щодо контролю (p<0,05); # – різниця вірогідна щодо стресу (p<0,05); M20 – група тварин, яким перед стресом вводили мелатонін о 20.00 год

стресованих тварин (2,29±0,204 і 1,14±0,281 відповідно, p<0,05). Вміст ТТГ та відношення ТТГ/вільний T₄ у тварин, яким перед стресом вводили мелатонін, практично не відрізняється від аналогічних показників інтактних тварин та тварин, яким перед стресом не вводили мелатонін (табл. 4).

Наведені результати гормональних досліджень тиреоїдного статусу щурів, яким перед

стресом вводили мелатонін о 20.00 год, також вказують на меншу активацію щитоподібної залози у відповідь на стрес. Як і в групі, яким перед іммобілізацією вводили мелатонін о 14.00 год, у цій групі відбувається перебудова тиреоїдного гомеостазу шляхом зростання конверсії тиреоїдних гормонів.

Вміст кортизолу в плазмі крові щурів з фізіологічною функцією епіфіза, яким перед іммобілізацією вводили мелатонін о 20.00 год, вірогідно не відрізнявся від аналогічного показника в стресованих щурів, які його не отримували. Натомість він вірогідно більший, ніж в інтактних тварин, що свідчить про відсутність антистресорного ефекту мелатоніну при його введенні о 20.00 год.

Висновки

1. У тварин, які перед стресом отримували мелатонін, виявили помірні зміни секреторної активності щитоподібної залози у відповідь на стрес.

2. Відсутність помітної різниці між показниками тиреоїдного гомеостазу щурів, яким перед стресом вводили мелатонін о 14.00 год та тваринами, яким його вводили о 20.00 год, дозволяє стверджувати про відсутність хронозалежності антистресорного ефекту мелатоніну щодо щитоподібної залози.

Перспективи подальших досліджень. Перспективним у цьому напрямку є вивчення тиреоїдного гомеостазу в умовах стресу різної тривалості на фоні зміненої функції шишкоподібної залози.

THE MORPHOFUNCTIONAL CONDITION OF THE THYROID GLAND UNDER STRESS – INDUCATION CONDITIONS AGAINST A BACKGROUND OF MELATONIN ADMINISTRATION DURING DEFERENT PERIODS OF A 24-HOUR PERIOD

V.P.Pishak, A.A.Khodorov's'ka, L.Ya.Fedoniuk, N.P.Penteleichuk

Abstract. The specific characteristics of the thyroid morphofunctional condition. Have been studied under immobilization stress conditions. A protective role of melatonin in the mechanisms of correcting changes of the condition of the thyroid gland has been demonstrated under stress.

Key words: thyroid gland, stress, melatonin.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)
Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №4.- P.137-140

Надійшла до редакції 13.06.2006 року

УДК 616.72-002.78:616.15:612.017-2

О.В.Пішак, Г.І.Арич

ДОБОВІ РИТМИ ПРО- ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМ КРОВІ У ХВОРИХ НА ПОДАГРУ В ПЕРІОД ЗАГОСТРЕННЯ

Кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб (зав. - проф. О.І.Волошин)
Буковинського державного медичного університету, м.Чернівці

Резюме. Вивчено добові ритми показників про- та антиоксидантної систем у хворих на подагру під час гострої подагричної атаки до та після стандартного лікування. Виявлено, що під час загострення мають місце зміни структури та характеру параметрів добових ритмів, що характеризують антиоксидантний захист. Добова організація каталазої активності є інверсною,

що може слугувати додатковим критерієм діагностики гострого подагричного артриту. Терапію хворих на подагру під час гострого подагричного нападу рекомендовано підбирати з урахуванням ритму процесів антиоксидантного захисту.

Ключові слова: подагра, про- та антиоксидантна системи, добовий ритм.

Вступ. Темпи поширення подагри зростають настільки, що навіть висловлюється думка про своєрідну епідемію захворювання наприкінці ХХ – на початку ХХІ ст. Поширеність хвороби в

окремих областях України становить 400 і більше на 100 тис. населення [4]. Подагра призводить до частой втрати працездатності, та обмеження професійної діяльності. Тим не менш, у перший рік

хвороба діагностується лише в 10-15% хворих. Тому удосконалення методів діагностики подагри є важливим завданням [3]. Залишається актуальною проблема лікування подагри. Незважаючи на досить широкий арсенал медикаментозних засобів, терапія подагри на практиці обмежується дієтою, застосуванням нестероїдних протизапальних препаратів та алопуринолу [6].

Більшість патологічних процесів в організмі людини супроводжуються порушенням часової організації фізіологічних функцій. Розбіжність ритмів біохімічних параметрів є однією з причин розвитку виражених патологічних змін в організмі [1]. Вивчення біоритмів відкриває нові можливості у вирішенні багатьох інших проблем теоретичної та практичної медицини. На теперішній час залишається нез'ясованою причина нападів подагри переважно вночі [2]. Це певною мірою утруднює проведення патогенетичної терапії та зменшує шанси на повноцінне відновлення втрачених функцій.

Мета дослідження. Вивчити добові ритми параметрів про- та антиоксидантної систем у хворих на подагру в динаміці лікування.

Матеріал і методи. Обстежено 29 хворих на подагру під час загострення подагричного артриту при поступленні в стаціонар та після лікування. Серед пацієнтів переважали особи чоловічої статі (96,6%). Співвідношення чоловіки: жінки становило 28:1. Вік хворих коливався від 35 до 62 років, середній вік хворих становив $48,5 \pm 2,5$ року.

Контрольні дослідження виконані в 10 практично здорових осіб, тотожні за віком та статтю з хворими.

Для виконання біохімічних досліджень кров забирали з ліктьової вени з 4-годинним інтервалом (6 разів на добу) у кількості 7-8 мл у перший день перебування пацієнта в стаціонарі на безмедикаментозному фоні та після закінчення 10-денного курсу лікування (на 11-12-ту добу), коли у хворого клінічні прояви подагри були мінімальними. Базовий лікувальний комплекс у хворих на подагру включав: дієта №6, диклофенак натрію, компреси з димексидом, фізіотерапевтичні процедури [5,6,7,8].

Оцінено активність каталази, рівень відновленого глутатіону (ВГ), малонового альдегіду (МА).

Всі дослідження виконано за стандартними біохімічними методиками.

Результати дослідження та їх обговорення.

Зміни процесів антиоксидантного захисту найчіткіше виявилися в активності каталази, майже вдвічі зниження даного показника як до, так і після лікування (рис. 1). Якщо в здорових людей поповнення запасів каталази, тобто найвищі її значення, спостерігали в нічний час, то в осіб після лікування в цей період часу виявлено зниження досліджуваного параметра і підвищення його лише починаючи з 10.00 год, період, який припадає на початок трудової діяльності і вимагає високого рівня каталази, а не лише її поступового збільшення. Порівнюючи активність каталази в пацієнтів до лікування та після можна з впев-

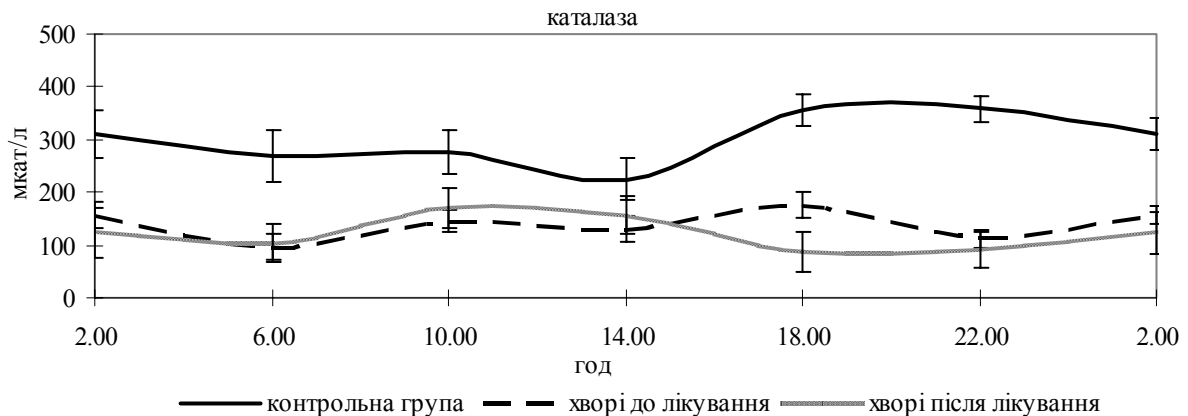


Рис. 1. Добова динаміка активності каталази в крові хворих на подагру в гострому періоді до та після лікування

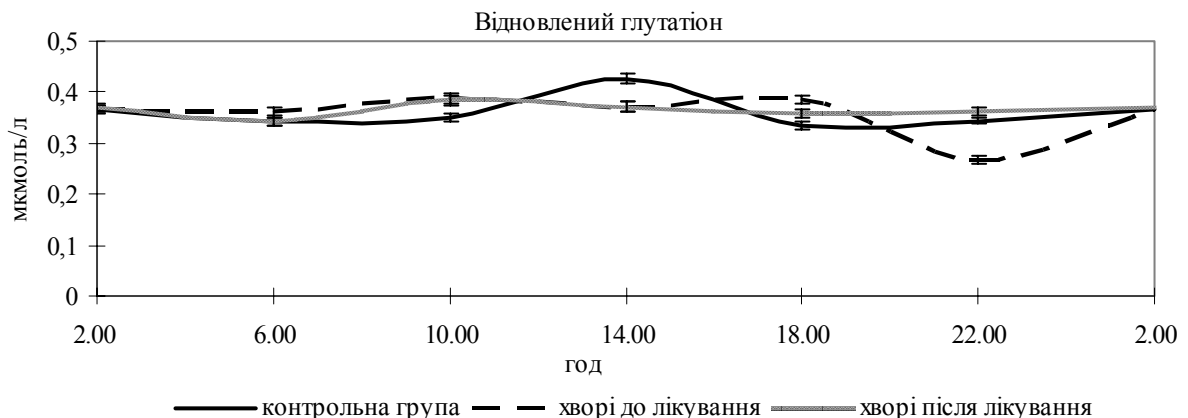


Рис. 2. Добова динаміка активності відновленого глутатіону в крові хворих на подагру в гострому періоді до та після лікування

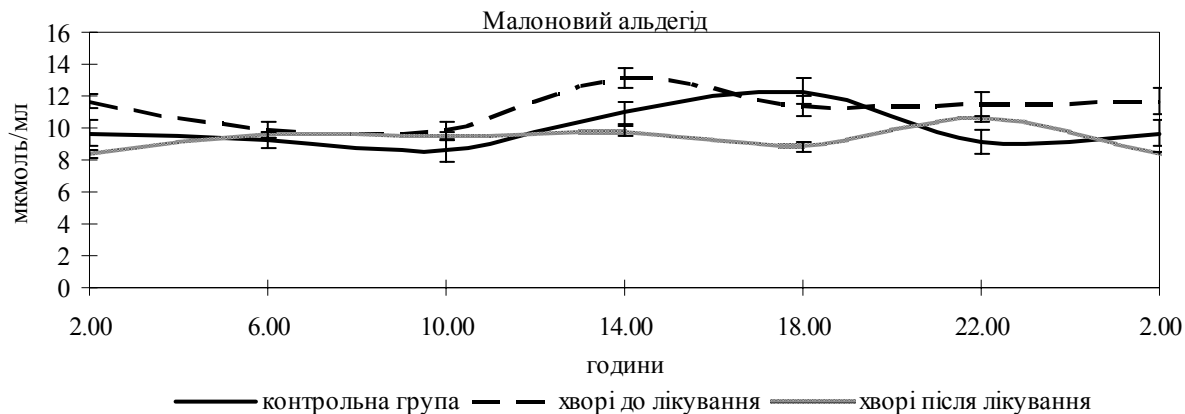


Рис.3. Добова динаміка вмісту малонового альдегіду в крові хворих на подагру в гострому періоді до та після лікування

неністю сказати, що зазначений фактор у хворих до лікування виявився вищим, ніж після, оскільки в пацієнтів, які ще не отримали лікування, виявили добовий характер ритму та наростання даного показника у вечірні та нічні години (за винятком 22.00, коли спостерігали зниження активності каталази), що є нормальним фізіологічним процесом.

Це вказує на недостатню ефективність стандартного лікування у відновленні біоритму каталази та вимагає корекції призначеного лікування, тобто призначення антиоксидантної терапії з домінуючою дозою у вечірні години, час, коли антиоксидантний захист організму у хворого на подагру найменш активний.

Особливу увагу слід звернути на активність метаболічних процесів о 22.00 год. У цю пору в пацієнтів до лікування спостерігали інверсію активності каталази порівняно зі здоровими, що може слугувати додатковим критерієм у діагностиці гострого подагричного артрити.

Інший показник антиоксидантного захисту, ВГ, зазнавав менших змін під час загострення подагричного артрити (рис. 2). Хоча середньодобові значення у хворих майже не відрізнялися від такого в групі контролю, проте в пацієнтів до лікування також спостерігали помірне зниження даного показника у вечірні години. Після лікування ВГ втратив добовий ритм і характеризувався незначними амплітудними змінами впродовж доби, що також вимагає особливої уваги клініцистів та є показанням до застосування препаратів антиоксидантної дії у вечірні години.

У хронограмі МА до лікування добовий характер значень наближався до такого у здорових, але у хворих на подагру до лікування ми спостерігали високі його значення впродовж доби (рис.3). У пацієнтів після лікування хронограма набувала лінійного характеру та низьких значень. Це вказує на зниження процесів вільнорадикального окиснення ліпідів після проведеного лікування.

Висновки

1. У хворих на подагру під час загострення мають місце зміни структури та характеру добових ритмів, що характеризують антиоксидантний захист.

2. Добова організація каталазної активності здорових та хворих до лікування є інверсною, що може слугувати додатковим діагностичним критерієм гострого подагричного артрити.

3. Терапію хворим на подагру під час гострого подагричного нападу слід підбирати із урахуванням ритму процесів антиоксидантного захисту, застосовуючи препарати антиоксидантної дії в максимальній дозі переважно в другій половині дня.

Перспективи подальших досліджень. Доцільним слід вважати вивчення хроноритмів прота антиоксидантної систем у хворих на подагру при додатковому включенні в стандартні лікувальні комплекси антиоксидантних засобів оптимізації біологічної природи.

Література

1. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. Хронобиология и хрономедицина. - М.: Триада-Х, 2000. - 488 с.
2. Насонова В.А. Бунчук Н.В. Ревматические болезни. - М.: Медицина, 1997. - 520 с.
3. Поражение почек, обусловленные ревматическими заболеваниями / Под ред. Н.А. Колесника. - Киев, 2004. - 259 с.
4. Синяченко О.В. Как изменилось течение подагры за последние 50 лет? // Укр. ревматол. ж. - 2005. - №4 (22). - С. 3-6.
5. Синяченко О.В., Баринев Э.Ф. Подагра. - Донецк: Донеччина, 1994. - 248с.
6. Синяченко О.В. Сучасні погляди на патогенетичне лікування подагри // Укр. ревматол. ж. - 2003. - №1(11). - С. 35-40.
7. Li E.K. Gout: a review of its aetiology and treatment // Hong Kong Med J. - 2004. - Vol. 10, № 4. - P. 261-270.
8. Schlesinger N. Management of acute and chronic gouty arthritis: present state-of-the-art // Drugs. - 2004. - Vol.64, №21. - P. 2399-2416.

**CIRCADIAN RHYTHMS OF THE BLOOD PRO- AND ANTIOXIDANT SYSTEMS
IN PATIENTS WITH GOUT DURING AN EXACERBATION PERIOD***O.V.Pishak, H.I.Arych*

Abstract. The circadian rhythms of the indices of pro- and antioxidant system in patients with gout have been studied during an acute gout attack before and after standard treatment. It has been detected that there occur changes of the structure and character of the parameters of circadian rhythms that characterize antioxidant defense. The circadian organization of the catalase activity is inverse and that may serve as an additional criterion of diagnosing acute gouty arthritis. Therapy of patients with gout during an acute gout attack is recommended to be chosen, by taking into account the rhythm of processes of antioxidant defense.

Key words: gout, circadian rhythm, pro- and antioxidant system.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №4.- P.140-143

Надійшла до редакції 12.05.2006 року

УДК 616.43-053.6:577.17

*Е.И.Плехова, С.И.Турчина***МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ МЕЛАТОНИНПРОДУЦИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ
У ПОДРОСТКОВ С РАЗЛИЧНОЙ ЭНДОКРИННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ**

Институт охраны здоровья детей и подростков АМН Украины, г. Харьков

Резюме. В лечении мальчиков-подростков с задержкой полового развития (ЗПР) и гипоталамическим синдромом пубертатного периода (ГСПП) использованы методы, корректирующие продукцию мелатонина. У больных с ЗПР, имеющих повышенный уровень мелатонина, проводили неспецифическую стимулирующую и общеукрепляющую терапию на фоне измененного светового режима: 16 часов - свет и 8 часов - темнота. Пациен-

ты с ГСПП, у которых снижен уровень мелатонина, в комплексе базовой терапии использовали фармакологический препарат метионин. Предложенные методы лечения не только способствовали коррекции продукции мелатонина, но и позволили значительно повысить эффективность проводимой терапии.

Ключевые слова: мелатонин, эндокринопатии, подростки, лечение,

Введение. В последние годы значительно расширились представления об участии Мелатонина (М) в патогенезе эндокринных и соматических заболеваний. Многолетние исследования, проводимые в Институте охраны здоровья детей и подростков АМНУ, не только доказали причастность гормона М к процессам становления репродуктивной системы [1,2], но и выявили разнонаправленные изменения в его продукции у подростков с различной эндокринной патологией [3-8]. Так, углубленное обследование пациентов с ЗПР, имеющих уровень М, превышающий сезонную возрастную норму, позволило выявить у них выраженное угнетение продукции фолитропина и эстрадиола. Препятствуя активизации продукции фоллитропина, М блокирует начало полового созревания и является одним из значимых факторов развития ЗПР у мальчиков [5,7]. При изучении мелатонинпродуцирующей активности у мальчиков-подростков с гипоталамическим синдромом пубертатного периода (ГСПП) установлено, что ускорение сроков и темпов полового развития у 12-летних пациентов проходило на фоне выраженного снижения продукции гормона. Более того, доказано, что снижение уровня экскреции М менее 50 нмоль/сут. сочетается с изменениями в липидном спектре, что указывало на значимый

вклад М в патогенез метаболических нарушений у подростков с ГСПП [6,7].

Представленные данные указывают на то, что продукция М при различных патологических состояниях определяется его широкими модулятивными свойствами. В том случае, когда изменение уровня М является проявлением патологического процесса, необходимо использовать методы, корректирующие мелатонинпродуцирующую активность, с целью повышения эффективности лечения и предупреждения прогрессирования заболевания.

Цель исследования. Оценить изменение продукции мелатонина у подростков с различной эндокринной патологией при использовании методов, влияющих на мелатонинпродуцирующую активность.

Материал и методы. Под наблюдением находилось 25 мальчиков-подростков 14-16 лет с ЗПР I-III степени, имеющих уровень экскреции М, превышающий возрастную сезонную норму (осенью - $62,72 \pm 4,32$ нмоль/сут, зимой - $84,50 \pm 5,1$ нмоль/сут, весной - $78,1 \pm 6,66$ нмоль/сут). Подростки получали в осенне-зимний период двух недельный курс неспецифическую стимулирующую и общеукрепляющую терапию (НСОТ) на фоне измененного светового режима: 16 часов - свет и 8 часов - темнота. Освещенность в пала-

тах, где находились подростки с ЗПР, составила от 150 до 200 лк в различных точках. Спектральный состав люминесцентных ламп дневного света (ЛПД-4х-20-001), использованных для освещения палат, по спектру излучения наиболее приближался к спектру дневного света с преобладанием в сине - фиолетовой и желто - зеленой его части, в силу чего обеспечивалось угнетение продукции мелатонина. У подростков с ЗПР в динамике наблюдения исследовали уровень М в двух порциях мочи (Мд - с 8 до 20 часов и Мн - с 20 до 8 часов): при поступлении, на 1, 7 и 14 сутки.

С целью оптимизации мелатонинпродуцирующей активности 26 у мальчиков-подростков 13-16 лет с ГСПП, у которых исходный уровень мелатонина был ниже сезонной возрастной нормы (у 13-14 летних - $(22,4 \pm 4,7)$ нмоль/сут и $(44,5 \pm 3,8)$ нмоль/сут - у больных 15-16 лет), использовался препарат метионин (Украина), содержащий незаменимую аминокислоту метионин. Являясь донатором метильных групп в реакции О-метилования, он обеспечивает превращение N-ацетилсеротонина в мелатонин. Препарат назначался в возрастной дозировке трижды в сутки на протяжении 21 дня на фоне базовой терапии. Уровень М в моче определяли флюорометрическим методом перед началом и по окончании терапии.

Полученные результаты оценивались с учетом возрастных и сезонных нормативов, разработанных ранее [9]. Статистический анализ выполнен с помощью пакетов программ Microsoft Office, Statgraphics

Результаты исследования и их обсуждение.

Динамическое исследование экскреции мелатонина у мальчиков-подростков с ЗПР, получавших курс НСОТ на фоне продленного до 16 часов

светового дня, позволило установить, что уже на 1-е сутки после применения данного светового режима отмечается снижение уровня гормона в суточной моче до $77,78 \pm 4,67$ нмоль/сут. Нахождение подростков с ЗПР в условиях продленного светового дня в течение 14 дней способствовало уменьшению экскреции мелатонина до $60,25 \pm 3,8$ нмоль/сут (табл.1). Снижения уровня гормона отмечалось в обеих порциях. Однако на 1-е и 7-е сутки было более выраженное его снижение во 2-й порции (Мн).

Сопоставляя изменения в гормональном статусе и продукции М, установлено, что у 18 больных уменьшение экскреции М сопровождалось увеличением содержания обоих гонадотропных гормонов более чем на 50% от исходных показателей. У 21 подростка отмечено значительное повышение продукции фолитропина. Достоверное (более 50%) увеличение уровня половых гормонов выявлено у 14 больных с ЗПР. Полученные данные свидетельствовали о том, что уменьшение продукции мелатонина в результате воздействия дневного света позволило уменьшить его антигонадное и антигонадотропное влияния, что привело к повышению функциональной активности гипофизарно-гонадного комплекса и положительной клинической динамике в половом и физическом развитии.

Изучение содержания мелатонина у подростков с ГСПП после окончания трехнедельного курса базовой терапии в сочетании с метионином позволило установить, что у 89,5% увеличение суммарной экскреции увеличилось более чем на 50%. У пациентов 13-14 лет она составила $56,6 \pm 7,2$ и $78,5 \pm 3,4$ нмоль/сут - у подростков 15-16 лет, что достоверно выше исходных значений $p_1 < 0,01$ и $p_2 < 0,001$ соответственно. Следует

Таблица 1

Экскреция мелатонина с мочой у мальчиков-подростков с ЗПР на фоне измененного светового режима ($M \pm m$)

Экскреция мелатонина	Исходные данные	На фоне измененного светового режима		
		1-е сутки	7-е сутки	14-е сутки
Суточная (М), нмоль/сут	$106,65 \pm 4,67$	$77,78 \pm 4,48^*$	$77,12 \pm 6,40^*$	$60,25 \pm 3,80^*$
1-я порция (Мд) (8ч-20ч), нмоль/12ч	$48,87 \pm 3,48$	$37,43 \pm 5,23$	$41,20 \pm 6,17$	$28,08 \pm 3,16^*$
2-я порция (Мн) (20ч-8ч), нмоль/12ч	$49,37 \pm 3,45$	$36,59 \pm 4,22^*$	$35,46 \pm 5,79^*$	$30,53 \pm 3,07^*$

Примечание.* - $p < 0,05$, достоверность отличия относительно исходных

Таблица 2

Экскреция мелатонина с мочой у мальчиков-подростков с ГСПП на фоне использования метионина в сочетании с базовой терапией ($M \pm m$)

Возраст (годы)	Экскреция мелатонина	В динамике наблюдения	
		до лечения	после лечения
13-14	Суточная (М), нмоль/сут	$22,4 \pm 4,71$	$56,62 \pm 7,21^*$
	1-я порция (Мд), нмоль/12ч	$12,5 \pm 5,3$	$27,34 \pm 5,43^*$
	2-я порция (Мн), нмоль/12ч	$14,8 \pm 3,07$	$32,71 \pm 6,48^*$
15-16	Суточная (М), нмоль/сут	$44,51 \pm 3,82$	$78,52 \pm 3,43^*$
	1-я порция (Мд), нмоль/12ч	$28,04 \pm 6,12$	$37,04 \pm 7,43$
	2-я порция (Мн), нмоль/12ч	$19,35 \pm 5,43$	$48,67 \pm 6,51^*$

Примечание.* - $p < 0,05$, достоверность отличия до и после лечения

отметить, что у подростков 13-14 лет продукция мелатонина возросла как в дневное (с 8 до 20 часов), так и ночное время (с 20 до 8 часов). У пациентов 15-16 лет уровень мелатонина возрастал преимущественно в ночное время, о чем свидетельствуют данные, представленные в таблице 2.

Наблюдение за пациентами с ГСПП в динамике позволило установить, что применение метионина в комплексной терапии не только обеспечивает повышение продукции мелатонина до нормативных величин, но и способствует нормализации артериального давления, улучшению качества сна и настроения. Более того, у трети из них улучшились показатели липидного обмена, за счет снижения уровня триглицеридов и повышением содержания холестерина липопротеидов высокой плотности.

Выводы

1. Использование медикаментозных и немедикаментозных методов, регулирующих интенсивность биосинтеза М, является одним из перспективных направлений современной медицины.

2. Адекватность их применения зависит от четкого представления об особенностях мелатонинпродуцирующей активности на этапах онтогенеза с учетом суточных и сезонных ритмов, а также характера изменения продукции гормона при различных патологических состояниях.

Литература

1. Плехова Е.И., Левенец С.А. Моноаминергический контроль полового созревания женского организма / Акуш. и гинекол. – 1987. - №3. – С. 13-16.
2. Экскреция мелатонина у здоровых мальчиков-подростков в процессе полового созревания /

Плехова Е.И., Турчина С.И., Хижняк О.О., Череватова С.Х. // Вестн. пробл. биол. и мед. – 1998. – вып.23, С.89-93.

3. Плехова Е.И. Особенности обмена индоламинов у девочек-подростков с задержкой полового развития // Проблемы эндокринологии, 1987. -№2. – С.40-43.
4. Плехова Е.И., Левенец С.А. О значении мелатонина в формировании гипогонадотропинемии у девочек-подростков с задержкой полового развития / Матер. Второй Всесоюзной конф. гинекологов, 1990. -№4. –С.18-21.
5. Плехова О.И., Турчина С.И., Голобородько А.В. Роль мелатонину у формуванні затримки статевого розвитку хлопців// Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 1999. – № 2. – С. 35-36.
6. Плехова Е.И., Турчина С.И. Хижняк О.О. Роль гормона мелатонина в патогенезе метаболических нарушений у больных с гипоталамическим синдромом пубертатного периода // Пробл. эндокринної патології. – 2003.-№3.- С. 61-65.
7. Плехова Е.И., Турчина С.И. Особенности эпифизарно-гипофизарно-гонадных взаимоотношений при нарушении полового созревания и подходы к их коррекции // Здоровье мужчины. – 2004.-№3(10). – С.205-207.
8. Будрейко Е.А., Турчина С.И. Мелатонинпродуцирующая активность у детей, больных сахарным диабетом // Матер. Междунар. науч.-практ. конф. “Диабет и сопутствующие заболевания”. – Днепропетровск, 2005. – С.35.
9. Плехова Е.И., Турчина С.И. Функциональная активность эпифиза у подростков, суточные и годовые ритмы// Вестн. пробл. биол. и мед. – 1998. – вып.20. – С. 95-97.

METHODS OF CORRECTING MELATONIN PRODUCING ACTIVITY IN ADOLESCENTS WITH DIFFERENT ENDOCRINE PATHOLOGY

E.I.Plekhova, S.I.Turchina

Abstract. Methods, correcting melatonin production, were used in the treatment of adolescent boys with a sexual development delay (SDD) and hypothalamic syndrome of the pubertal period (HSPP). Patients with SDD, having an elevated level of melatonin underwent a course of nonspecific stimulating and roborant therapy against a background of a changed lighting regime: 16 hours of light and 8 hours of darkness. HSPP patients with a lowered level of melatonin underwent a course of basic therapy, employing a complex which included the pharmaceutical preparation Methionin. The proposed treatment methods did not only contribute to the correction of the melatonin production but enabled to raise the efficacy of the performed therapy.

Key words: melatonin, endocrinopathies, adolescents, treatment.

Institute of Children's and Adolescents Health Protection of the AMS of Ukraine (Khar'kov)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №4.- P.143-145

Надійшла до редакції 8.06.2006 року

УДК 616.329–002 –072.1: 616.3–008.6

О.А.Пономаренко, Л.М.Мосійчук, О.В.Сімонова, Л.В.Демешкіна, Г.І.Бочаров, В.М.Ярош

ОСОБЛИВОСТІ СЕКРЕТОРНОЇ ФУНКЦІЇ ШЛУНКА У ХВОРИХ НА НЕЕРОЗИВНУ І ЕРОЗИВНУ ФОРМИ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ

Інститут гастроентерології АМН України м. Дніпропетровськ

Резюме. У хворих на неерозивну і ерозивну форми гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби вивчено особливості секреторної функції шлунка. Встановлено, що послаблення замикальної функції нижнього стравохідного сфінктера поєднано з посиленням агресивних

властивостей шлункового вмісту призводило до виникнення ерозивних уражень у хворих на GERX.

Ключові слова: гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, секреція шлунка, пепсин, глікопротеїни.

Вступ. Відомо, що ритми секреторної активності клітин шлунково-кишкового тракту (ШКТ), а саме періодичні зміни базальної секреції шлунка (Ш), складають одну з основ біологічного годинника організму. При найрізноманітніших місцевих та загальних патологічних станах через свою адаптивну лабільність, структура ритму секреторної активності слизової оболонки (СО) Ш легко порушується [9]. Для розуміння патогенетичних механізмів розвитку кислотозалежної патології, зокрема гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (GERX), необхідні знання змін функціональної активності клітин СОШ з урахуванням стану СО езофагогастроуденальної зони.

Мета дослідження. Вивчити особливості секреторної функції шлунка у хворих на неерозивну та ерозивну форми GERX.

Матеріал і методи. Обстежено 30 хворих з клінічними проявами GERX (18 жінок та 12 чоловіків) віком від 20 до 70 років. Езофагогастроуденоскопію проводили за загальноприйнятою методикою з використанням фіброгастроуденоскопів "Olympus" (Японія). Для стандартизації результатів ендоскопічного дослідження використовували "Минимальную стандартную терминологию в эндоскопии пищеварительной системы", яка рекомендована для використання Всесвітньою організацією ендоскопії травної системи [7]. Вираженість рефлюкс-езофагіту (РЕ) оцінювали за Лос-Анджелеською класифікацією GERX, згідно з якою саме ерозивні зміни СО стравоходу (С) свідчать про наявність РЕ [1,8].

Залежно від наявності ерозивних змін СО С обстежені хворі розподілені на 2 групи. І групу склали 22 пацієнти з ендоскопічно негативною GERX (віком $47,3 \pm 3,3$ року). До II групи відповідно увійшли 8 хворих з ендоскопічно позитивною формою GERX, тобто – з ерозивними ураженнями СО С (віком $41,3 \pm 5,8$ року).

Шлунковий сік (ШС) збирали вранці натще, після 14-годинного голодування, фракційно через кожні 15 хв впродовж 1 години. Активність секреторного апарату Ш оцінювали за об'ємом, рН (електрометричним методом) та темпом секреції H^+ -іонів. У ШС визначали вміст і дебіт пепсину (П) [3] та загальних глікопротеїнів (ЗГ) [4]. Рівень сіалових кислот (СК) вивчали тіобарбітуро-

вим методом за методом I. Warren [6], вміст фукози (Ф) – цистеїновим методом, який запропонував L. Dische, гексозамінів (ГАм) – у реакції з ацетилацетоном за методом Palmer R. [2]. До контрольної групи увійшли 14 осіб, зіставимі за віком та статтю без гастроентерологічної патології, у яких вивчали секреторну функцію Ш.

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою електронних таблиць Microsoft Excel з використанням методів варіаційної статистики.

Результати дослідження та їх обговорення. Серед обстежених хворих з клінічними проявами GERX у 8 пацієнтів (26,7%) виявлено ерозивний РЕ, що узгоджується з даними літератури [1,5].

У осіб I групи на неерозивну рефлюксну хворобу в 59,1% випадків зафіксовано послаблення замикальної функції нижнього стравохідного сфінктера (НСС). Натомість, у II групі неспроможність НСС виявлена у всіх випадках ($p < 0,05$). Тобто, ерозивні зміни СО С завжди супроводжувалися зниженням функції НСС.

Частота ерозивних РЕ за ступенем виразності розподілялася наступним чином: переважала частота ступеня А (найменш виражені ерозивні ураження) – 75,0%, ступені В і С траплялися значно рідше – у 12,5% випадків.

Аналіз секреторної функції Ш у проміжку між прийманням їжі у хворих обох груп виявив виражений дисбаланс між факторами агресії та захисту СОШ. При цьому зазначені порушення були більш показові у хворих II групи. Так, у пацієнтів з ерозивною GERX на фоні збільшення об'єму ШС до $129,3 \pm 22,3$ мл/год порівняно з аналогічними показниками пацієнтів I групи – $56, \pm 6,3$ мл/год ($p < 0,05$), спостерігали посилення секреції П, яке відображалось в збільшенні його концентрації та дебіту ($p < 0,05$). Відмічали тенденцію до збільшення темпу секреції водневих іонів, що свідчить про підвищення функціональної активності парієтальних клітин в обстежених II групи (табл.).

Аналізуючи секреторну діяльність слизоутворювальних клітин Ш в осіб дослідних груп, необхідно відмітити, що збільшення агресивних властивостей шлункового вмісту викликало перебудову їх синтетичної активності. Це виражалось

Таблиця

Показники функціональної активності клітин слизової оболонки шлунка у обстежених хворих (M±m)

Показники	I група (n=22)	II група (n=8)	Контрольна група (n=14)
Темп секретії Н-іонів (ммоль/год)	1,54±0,31	4,72±1,7	1,48±0,33
Пепсин (мг/мл)	0,65±0,07	0,74±0,1	0,61±0,04
Пепсин дебіт(мг/год)	35,41±4,5	81,22±15,8*	45,61±4,8
Глікопротеїни (мг/мл)	0,062±0,01	0,01±0,004#*	0,076±0,01
Глікопротеїни дебіт (мг/год)	3,29±1,1	0,44±0,16#*	6,23±1,67
Фукоза (ммоль/л)	0,86±0,07#	1,2±0,09*	1,15±0,02
Сіалові кислоти (ммоль/л)	0,16±0,01#	0,08±0,01*	0,08±0,009
Гексозаміни (ммоль/л)	0,42±0,04#	0,33±0,08#	0,86±0,04

Примітка. # – вірогідність розходжень між показниками контрольної та дослідних груп (p<0,05); * – вірогідність розходжень між показниками I та II груп (p<0,05)

у зменшенні концентрації та дебіту ЗГ і зміні якісного складу шлункового слизу. Як видно з таблиці, вірогідне пригнічення синтезу Ф та Гам, з одночасним підвищенням кількості СК у шлунковому вмісті, більш показове у пацієнтів I групи порівняно з показниками контрольної групи. Такі зміни узгоджуються з даними літератури та свідчать про виникнення адаптаційно-компенсаторних реакцій під дією агресивних чинників [10]

Висновки

1.Ерозивні зміни слизової оболонки стравоходу супроводжуються зниженням функції нижнього стравохідного сфінктера.

2.У хворих на ерозивну ГЕРХ має місце збільшення агресивних властивостей шлункового вмісту: збільшення об'єму шлункового соку, дебіту пепсину та темпу секретії Н-іонів.

3.Збільшення агресивних факторів шлункового соку у хворих на ГЕРХ супроводжуються перебудовою синтетичної активності слизоутворювальних клітин шлунка, яка носить адаптаційно-компенсаторний характер.

Література

1. Рефлюксна хвороба стравоходу: Посібник /За ред. П. Місюни; Пер. з польської А.С.Барвінська та ін. (заг. редакція). – Львів: Галицька видавнича спілка, 2004. – Вип. 2. – 176 с.
2. Биохимические методы исследования в клинике // Под ред. Покровского А.А. – М.: Медицина, 1969. – 651 с.

3. К методике определения активности пепсина в желудочном соке / И.И.Шелекети́на, Н.П.Кожухарь, А.Ф.Минько, А.И.Руденко // Лаб. дело. – 1981. – № 4. – С. 254–255.
4. Количественный метод определения гастромукопротеидов: Инф. письмо / И.И.Шелекети́на, Н.П.Кожухарь, А.Ф.Минько и др. – К., 1983. – Вып. 63. – 3 с.
5. Лазебник Л. Диагностика и лечение ГЭРБ у пожилых // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология: спец. выпуск. –2004. – № 5. – С. 16-20.
6. Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен) / Под ред. М.И. Прохоровой. – Л.: Ленинградский ун-т, 1982. – 272 с.
7. Минимальная стандартная терминология в эндоскопии пищеварительной системы / Авторский коллектив издания на русском языке: Е.Д.Федоров, С.Ю.Орлов, П.Л.Чернякевич и др.// Пособие для врачей. – М.: ЗАО «Бизнес-школа «Интел-Синтез», 2001. – 80 с.
8. Никишаев В.И., Врублевская Е.О., Лемко И.И. Эндоскопические классификации и комментарии к ним. – К.: Гамма Колір, 2004. – 32 с.
9. Smolensky M.H. Medical chronobiology and chronotherapeutics: concepts and applications // American Journal of Hypertension. – 1995. – Vol. 8, Issue 4. – P. 77-82.
10. Wallace J.L., Granger D.N. The cellular and molecular basis of gastric mucosal defense // FASEB Journal. – 1996. – Vol. 10, Issue 5. – P. 731-740.

PECULIARITIES OF THE GASTRIC SECRETORY FUNCTION IN PATIENTS WITH NONEROSIVE AND EROSIVE GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

O.A.Ponomarenko, L.M.Mosiichuk, O.V.Simonova, L.V.Demeshkina, G.I.Bocharov, V.M.Yarosh

Abstract. The peculiarities of the gastric secretory function was studied in patients with erosive and nonerosive forms of gastroesophageal reflux disease. It was established that a weakening of the closing function of the aggressive properties of the gastric content and resulted in the onset of erosive lesions in patients with GERD.

Key words: gastroesophageal reflux disease, gastric secretion, pepsin, glycoproteins.

Institute of Gastroenterology of the AMS of Ukraine (Dnipropetrovs'k)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №4.- P.146-147

Надійшла до редакції 18.05.2006 року

УДК 616.12-008.331.1:615:615.035

В.К.Серкова, Г.О.Мовчан

РЕЗУЛЬТАТИ ХРОНОТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ ІІ СТАДІЇ СПІРАПРИЛОМ ТА АМЛОДИПІНОМ В АМБУЛАТОРНИХ УМОВАХ

Кафедра факультетської терапії Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова

Резюме. Виявлення мінливості циркадіанності коливань артеріального тиску протягом доби стало можливим із впровадженням у практику добового моніторингу артеріального тиску (АТ). Комбінована хроно-терапія амлодипіном та спіраприлом з урахуванням

показників добового моніторингу АТ підвищує ефективність антигіпертензивної терапії хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ).

Ключові слова: хроноterapia, спіраприл, амлодипін, добовий моніторинг артеріального тиску

Вступ. У практичній медицині актуальним залишається завдання швидкого і раціонального підбору антигіпертензивної терапії. Загальновідомо, що підвищений артеріальний тиск (АТ) є одним із найбільш важливих факторів ризику виникнення серцевих і цереброваскулярних захворювань. Незаперечно доведена можливість значного поліпшення прогнозу хворих з артеріальною гіпертензією (АГ) в умовах тривалої медикаментозної корекції підвищеного АТ [6]. З появою і застосуванням методу амбулаторного добового моніторингу АТ (ДМАТ) виникли нові можливості в діагностиці ГХ, виборі та контролі ефективності гіпотензивної терапії. В останні роки в усьому світі відзначається підвищений інтерес до вивчення ритмічної організації життєдіяльності організму як в умовах норми, так і при патології. У наш час загальновізним є те, що ритмічність біологічних процесів є фундаментальною основою живої матерії і складає сутність організації життя [2,3]. Артеріальний тиск (АТ) - один із більше ніж 300 фізіологічних процесів в організмі, що підкоряється добовим ритмам. Відомі експериментальні та клінічні дані не викликають сумнівів у тому, що зміни ритмів зовнішнього середовища є чинниками, які зумовлюють стійкі морфологічні і фізіологічні зміни в організмі [3]. Особливістю добового профілю АТ (ДПАТ) є його непостійність, циркадіанність коливань протягом доби. Тому призначення антигіпертензивних препаратів без урахування динаміки функціонального стану серцево-судинної і регуляторних систем організму може не тільки не покращити циркадну організацію функцій, але і дезорганізувати її. [4].

Згідно з даними останніх мета-досліджень, Європейських і Американських рекомендацій 2003 року відомо, що більшість хворих на ГХ для досягнення цільових рівнів АТ потребують поєднаної терапії, причому у відповідності з Американськими рекомендаціями комбіновану медикаментозну антигіпертензивну терапію необхідно призначати, починаючи з рівня АТ 160/100 мм рт. ст. і більше. У Рекомендаціях вказано на необхідність комбінації препаратів із різним механізмом дії. Одним із таких рекомендованих поєднань є паралельне застосування інгібіторів АПФ та антагоністів кальцію.

На сьогодні антигіпертензивна ефективність інгібітора АПФ спіраприлу та антагоніста каль-

цію пролонгованої дії амлодипіну вивчена достатньо добре, однак дослідження результатів їх застосування в режимі хроноterapia поодинокі.

Мета дослідження. Вивчити ефективність та безпечність комбінованого лікування хворих на ГХ ІІ ст. в амбулаторних умовах з використанням спіраприлу та амлодипіну в режимі хроноterapia залежно від добового профілю артеріального тиску й варіабельності серцевого ритму.

Матеріал і методи. Після скринінгу, отримання згоди пацієнта на дослідження і періоду «відмивання», обстежено 51 хворого на ГХ ІІ ст. віком від 36,3 до 63,6 року (середній вік 41,8±5,4 року), яким призначали комбіновану терапію спіраприлом у дозі 6 мг та амлодипіном у дозі 5 мг (частіше спіраприл застосовувався вранці, а амлодипін – ввечері). За відсутності достатнього ефекту протягом 7-8 днів дозу амлодипіну збільшували до 10 мг. Такий режим призначення зумовлений сучасними даними літератури про найбільшу ефективність антагоністів кальцію, в тому числі і дигідропіридинової похідної, при призначенні їх ввечері [2,5], а інгібіторів АПФ – у першу половину дня [1,7]. Хворі розподілені на 2 групи: основну групу, де лікування проводилося в хронорежимі (26 чол.), та групу порівняння зі стандартним призначенням препаратів (25 чол.). Групи репрезентативні за статтю, віком, ступенем тяжкості ГХ.

Всім хворим проводилося повне фізичне обстеження, вимірювання «офісного» АТ на обох руках через 5 хвилин (тричі), ЕКГ та Ехо-КГ обстеження.

Добове моніторування АТ проводили до початку і через 12 тижнів безперервної комбінованої терапії спіраприлом та амлодипіном. Застосовувався реєстратор АВРМ-04 (фірма «Медітех», Угорщина). Інтервали між вимірюваннями становили 15 хв. у період активності з 7 до 23 год і 30 хв. у період з 23 до 7 годин. Визначали середні значення систолічного (САТ) та діастолічного (ДАТ) АТ за добу, активний (день) та пасивний (ніч) періоди; індекс часу (ІЧ) для САТ та ДАТ за активний та пасивний періоди (% часу, протягом якого величини артеріального тиску перевищують критичний рівень – 140/90 мм рт. ст. для денного АТ і 120/80 мм рт. ст. – для нічного АТ); добовий індекс (ДІ), що дорівнював різниці між середньоденним та середньонічним значеннями

САТ та ДАТ; варіабельність (В) АТ, яку розраховували за стандартним відхиленням САТ та ДАТ окремо для дня і ночі. Величину ранкового підвищення (ВРП) САТ та ДАТ (з 5 до 10 годин) обчислювали за формулою: $ВРП АТ = АТ_{\max} - АТ_{\min}$ за цей час.

При традиційному режимі комбінованої антигіпертензивної терапії хворі отримували спіраприл о 7-8 год, а амлодипін – у 19-20 годин. При призначенні комбінованого антигіпертензивного лікування в хронорежимі враховувався тип добового профілю АТ. При типі „Dipper” спіраприл призначали о 10⁰⁰-10³⁰ год., що запобігало максимальному підвищенню АТ в його акрофазу, яка визначалася перед початком лікування. Хворим типу „Non-dipper” і „Night-peaker”, в яких максимальне підвищення АТ спостерігалось в 18-19 годин з великою зоною блукання акрофазу (3-5 год) спіраприл призначали о 12⁰⁰-12³⁰ год.

Амлодипін призначався хворим на ГХ з нормальним добовим профілем АТ о 19⁰⁰-19³⁰ год, що дозволяло уникати різкого зниження АТ вночі і запобігало його ранковому підвищенню. Хворим із недостатнім зниженням АТ вночі чи з його нічним підвищенням, амлодипін призначали в 21⁰⁰-22⁰⁰ год.

Цільові рівні АТ складали: в активний період нижче 140/90 мм рт. ст., у пасивний – нижче 125/75 мм рт. ст. та за добу – нижче 135/85 мм рт.ст. Добовий моніторинг АТ проводили перед початком лікування та через 3 місяці безперервної терапії.

Результати дослідження та їх обговорення. Комбінована терапія, за даними офісного вимірювання АТ сприяла досягненню цільових рівнів АТ та їх збереженню до кінця третього місяця лікування в цілому по групі в 39 із 51 (76,5%) хворих, причому в підгрупі з традиційним режимом призначення – у 18 із 25 (72,0%) та в режимі хронотерапії – у 21 із 26 (80,8%) пацієнтів. Позитивна динаміка офісного АТ супроводжувалася покращанням загального стану хворих, зменшенням головного болю в 42 (82,3%) хворих, запаморочення – у 21 (41,1%) пацієнта, біль у ділянці серця та серцебиття – у 19 (37,2%) хворих.

Комбінована терапія позитивно впливала і на показники ДМАТ (табл.1). Вона сприяла не тільки зниженню середньодобових, середньоденних, середньонічних показників АТ, але і їх похідних – добового індексу, величини ранкового підйому АТ, індексу площі та індексу часу, що відображають ступінь гіпертонічного навантаження на органи-мішені.

Застосування у хронорежимі у 26 пацієнтів комбінованої терапії сприяло швидкому досягненню цільових рівнів АТ. Так, якщо в групі порівняння цільові величини АТ, які зберігалися протягом подальшого періоду спостереження, досягнуті до кінця 4-го тижня (через 27,4±3,8 дня), то при хронотерапії цільові рівні АТ досягнуті через 20,2±2,3 дня ($p < 0,05$).

По досягненню цільових рівнів АТ ми намагалися зменшувати вдвічі дозу амлодипіну, що застосовувалася хворими, залишивши попере-

Таблиця 1

Вплив комбінованої терапії спіраприлом та амлодипіном, призначеної в традиційному та хронотерапевтичному режимах на показники ДМАТ (M±m)

Показники	Традиційне лікування		Режим хронотерапії	
	До лікування	Після	До лікування	Після
САТ-24, мм рт. ст.	157,4±1,1	134,1±1,6***	160,6±1,3	118,7±1,7***
ДАТ-24, мм рт. ст.	96,2±2,1	81,3±2,2*	95,9±2,4	74,3±1,6***
САТд, мм рт. ст.	162,6±2,3	138,0±2,3***	166,5±2,5	122,3±2,4***
ДАТд, мм рт. ст.	95,6±1,9	84,9±1,7***	96,7±1,8	80,2±1,6***
САТн, мм рт. ст.	144,8±1,6	132,7±1,5***	143,4±1,3	126,4±1,7***
ДАТн, мм рт. ст.	81,3±1,3	75,1±1,6**	82,3±1,4	71,6±1,8***
ІЧ САТд, %	74,1±1,6	32,3±1,9***	76,6±1,5	21,2±1,7***
ІЧ ДАТд, %	58,4±1,5	25,0±2,8***	57,2±1,7	15,8±2,1***
ІЧ САТн, %	83,2±2,2	37,2±2,4***	80,8±1,9	16,1±1,5***
ІЧ ДАТн, %	50,1±2,7	21,1±2,9***	52,1±2,2	10,1±1,3***
СНЗ САТ, %	11,7±1,4	16,6±1,3**	11,0±1,5	18,8±1,7***
СНЗ ДАТ, %	11,5±1,2	16,7±1,5**	11,7±1,3	18,7±2,1***
Пл САТд, мм рт. ст. год	462,1±12,8	176,3±14,6***	449,8±11,7	151,0±6,4***
Пл ДАТд, мм рт. ст. год	198,6±13,5	63,1±8,2***	201,5±12,5	48,7±7,9***
Пл САТн, мм рт. ст. год	403,5±28,2	160,3±27,1***	398,7±16,9	123,6±10,1***
Пл ДАТн, мм рт. ст. год	154,3±10,8	58,6±11,2***	158,1±11,1	39,2±10,8***
В САТд, мм рт. ст.	17,4±0,8	15,8±2,4	18,2±0,9	14,3±0,7**
В ДАТд, мм рт. ст.	13,9±0,9	12,8±2,7	14,3±0,7	11,7±0,8*
В САТн, мм рт. ст.	14,7±1,2	13,1±1,3	15,1±1,1	11,9±0,9*
В ДАТн, мм рт. ст.	12,1±1,1	11,9±0,9	12,8±0,9	10,2±0,8*
ВРП САТ, мм рт. ст.	31,7±1,4	24,9±1,8*	33,3±1,2	17,2±0,9***
ВРП ДАТ, мм рт. ст.	24,5±0,7	16,3±1,1***	26,2±0,8	14,5±1,1***

Примітка. * - вигоідність різниці в порівнянні з показниками до лікування, $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$

дньою дозу спіраприлу. У групі хворих, які приймали лікування в стандартному режимі, знизити дозу амлодипіну без підвищення АТ вдалося лише у чотирьох хворих (16,0%). Інші обстежені повернулися до попередньої дози амлодипіну.

При застосуванні поєднаного лікування спіраприлом та амлодипіном у хронотерапевтичному режимі, зниження вдвічі дози амлодипіну без підвищення артеріального тиску вдалося досягти у 12 (46,2%) хворих на ГХ. Отже, поєднане застосування спіраприлу та амлодипіну згідно зі змінами циркадного ритму АТ, не тільки допомагає швидше досягти цільових рівнів тиску, але і дає можливість зменшити дозу препарату (табл.1).

Прийом препаратів відповідно до особливостей циркадного ритму АТ, сприяв більш вираженій позитивній динаміці параметрів добового моніторингу артеріального тиску в порівнянні з традиційним режимом як за середніми показниками, так і за їх похідними. Комбінована терапія в хронорежимі сприяла зниженню варіабельності АТ систолічного і діастолічного як у період активності, так і в період сну.

Позитивний вплив комбінованої терапії на окремі показники ДМАТ відобразився і на динаміці добового профілю АТ, а саме: спочатку в групі порівняння було 10 хворих на ГХ з типом Dipper, 11 осіб Non-dipper і 4 пацієнтів з типом Night-peaker, а після проведення традиційного лікування збільшилася кількість хворих з нормальним типом добового профілю (16 чол.) і зменшилася кількість із підвищенням АТ у пасивний період (7 чол.). Призначення комбінованої терапії спіраприлом та амлодипіном у хронорежимі, з урахуванням індивідуальних особливостей циркадного ритму кожного пацієнта, сприяло нормалізації добового профілю АТ і більш суттєвому зменшенню кількості хворих із відсутністю вираженого нічного зниження АТ. Тобто, перед початком лікування в основній групі (26 чол.) розподіл хворих на ГХ був наступний: 7 осіб мали тип Dipper, 14 – Non-dipper і 5 – тип Night-peaker, та після проведення комбінованої хронотерапії помітно збільшилася кількість осіб із типом Dipper (18 чол.), зменшилася кількість осіб із типом Night-peaker (7 чол.) та з типом Non-dipper (1 чол.).

Висновки

1. Комбінована терапія інгібітором АПФ спіраприлом та антагоністом кальцію амлодипіном сприяє швидкому досягненню цільових рівнів

АТ, покращанню показників ДМАТ, причому не тільки за рахунок зниження середніх показників АТ, але і суттєвого зменшення часу навантаження гіпертонією, збільшення ступеня нічного зниження АТ, зменшення величини ранкового підвищення АТ.

2. Ефективність терапії підвищувалася при урахуванні особливостей циркадного ритму АТ. Тільки при комбінованій терапії в хронорежимі досягнуто зменшення варіабельності систолічного і діастолічного АТ в активний та пасивний періоди.

3. Комбінована терапія в хронорежимі у більшості хворих сприяла нормалізації добового профілю АТ, збільшенню ступеня нічного зниження АТ і, як наслідок, зменшенню можливості ураження органів-мішеней та розвитку ускладнень.

Перспективи подальших досліджень. Вивчення хроноефективності, хроночутливості і хронокінетики лікарських засобів дозволить оптимізувати лікувальний процес у клініці, удосконалити тактику і стратегію терапії ГХ та надасть можливість розробити схеми призначення антигіпертензивних препаратів в амбулаторних умовах.

Література

1. Беляев С.Д., Заславская Р.М. Преимущества хронотерапии капотеном больных гипертонической болезнью в амбулаторных условиях. // Терапевт. арх.- 2002.- № 1. – С. 18-21.
2. Заславская Р.М. Хронодиагностика и хронотерапия заболеланий сердечно-сосудистой системы. – М.: Медицина, 1991.- 320 с.
3. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. Хронобиология и хрономедицина.- М.: Триада-Х, 2000 - 488 с.
4. Мищенко Л.А., Свищенко Е.П. Циркадные ритмы нейрогуморальных регуляторных систем, определяющих суточный профиль артериального давления// Укр. кардиол. ж. – 2002. - №1. – С.79-84.
5. Ольбчинская Л.И., Хапаев Б.А. Хронофармакология и артериальная гипертония.- М.: Медицина, 1995.- № 4. – С.9-11.
6. Сиренко Ю. Диагностика, профилактика и лечение артериальной гипертонии // Ліки України. – 2004. - № 2. – С. 6-9.
7. Palatini P., Pessina A.C. A new approach to define the upper normal limits of ambulatory blood pressure monitoring // J. Hypertens. - 1990. - Vol. 8. - P. 56 - 70.

RESULTS OF CHRONOTHERAPY OF PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION OF STAGE II WITH SPIRAPRIL AND AMLODIPIN IN THE OUTPATIENT SETTING

V.K.Sierkova, G.O.Movchan

Abstract. The detection of the changeable and circadian pattern of arterial pressure variations during a 24-hour period became possible after the introduction into practice of round-the-clock monitoring of arterial pressure (AT). Combined chronotherapy by amlodipin and spirapril with due regard for the parameters of round-the-clock monitoring of AT raises the efficacy of antihypertensive therapy of patients with essential hypertension (EH).

Key words: chronotherapy, spirapril, amlodipin, diurnal monitoring of arterial pressure.

M.I.Pyrohov National Medical University (Vinnytsia)
Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №4.- P.148-150

Надійшла до редакції 15.06.2006 року

УДК 616.65/66.08:618.11-085-089]-06

Т.М.Сіліна, Н.К.Сіліна, Н.О.Скачкова, Е.Р.Сулейманов
**МОНІТОРИНГ МОРФОФУНКЦІЙНИХ ЗМІН
У МАТКОВИХ ТРУБАХ У ЖІНОК ЗРІЛОГО ВІКУ**

Кафедра мікробіології, вірусології та імунології (зав. – д.мед.н., доц. Т.М.Сіліна)
Запорізького державного медичного університету

Резюме. Вікові зміни гормонального статусу в організмі жінки, призводить до морфологічної перебудови структурної організації маткових труб. Ці зміни корелюють з посиленням апоптозу та колагеноутворювальною функцією інтерстиційних колагенів III та

IV типу і меншою мірою I типу, що є однією з основних ланок розвитку дисфункції маткових труб різного генезу.

Ключові слова: морфологія, маткові труби, дорослі.

Вступ. Існуючі клінічні методи контролю за функцією маткових труб спрямовані на встановлення їх прохідності та проводяться без урахування вікових структурно-функціональних особливостей [1]. Непрохідність маткових труб є однією з важливих проблем гінекології [2,6]. У зв'язку з цим пошуки нових методів відтворення функції маткових труб складають важливу як теоретичну, так і практичну проблему [2,7].

Матеріал і методи. Дослідження проведені на маткових трубах, взятих під час розтину в бюро судово-медичної експертизи м. Запоріжжя від 201 трупа жінок віком 17-50 років, які загинули від нещасних випадків або померли від захворювань, не пов'язаних із патологією жіночої статевих системи. Для класифікації секційного матеріалу використана вікова періодизація [3], згідно з якою 17-20 років вважається юнацьким віком, а 21-35 – зрілим (1-й період), 36-60 років – зрілий вік (2-й період). Для зручності обробки матеріалу зрілий вік був поділений на п'ятирічні періоди.

На мікроскопічне дослідження подрібнювалися шматочки істмічної частини маткових труб. Такий забір матеріалу ґрунтувався на даних літератури про те, що найчастіше зазнають залучення в патологічні стани саме ці ділянки маткових труб. Зрізи забарвлювали гематоксиліном і еозинном, пікрофуксином за методом Ван-Гізон. Імуногістохімічне дослідження здійснювали на парафінових зрізах товщиною 5-6 мкм непрямым методом Кунса за методикою Brosnan [4], за допомогою моноклональних антитіл (МКА). Колагени типували моноклональними антитілами (МКА) до колагенів I, IV типів (Novocastra Laboratories Ltd.). Колаген III типу визначали МКА до колагену III типу (ІМТЕК, Ltd, Росія). Апоптозні клітини типували МКА CD 95, ендотелін з МКА до ендогліну-105 фірми Novocastra Laboratories Ltd (людські). Препарати вивчали в люмінесцентному мікроскопі МЛ-2 з використанням світлофільтрів: ФС-1-2, СЗС-24, БС-8-2, УФС-6-3. Статистична обробка отриманих кількісних даних проведена за допомогою програм Statgraph.

Результати дослідження та їх обговорення. У маткових трубах відповідного віку розвиваються інволютивні зміни у вигляді появи склеротичних, атрофічних і гіпертрофічних процесів. При мікроскопічному дослідженні поперечного пере-

різу стінки маткових труб у жінок зрілого віку виявлено, що в 45,5% випадків слизова оболонка вистелена одношаровим призматичним епітелієм із наявністю невеликої кількості віяльних клітин. Вони невисокі, з пінистою цитоплазмою. Значна кількість секреторних клітин. Апоптозний індекс епітеліоцитів становив 15,2% (рис. 1). У підслизовому шарі траплялися нечисельні лімфоцити. Серозна оболонка представлена мезотелієм. Слизова оболонка мала широкі поздовжні складки, вистелена однорядним циліндричним епітелієм, під яким знаходилося небагато волокнистої сполучної тканини з дрібними артеріолами, просвіти яких розширені, з пристінковим розташуванням еритроцитів. У складі сполучної тканини виявлялися колагени I і III типів, локалізація їх часто збігалася (рис. 2). У стінках судин визначався колаген IV типу у вигляді світіння помірної інтенсивності лінійного характеру.

Експресія ендотеліоцитами рецепторів до CD 31 становила 18,7%. Складки слизової оболонки частково високі з вираженою розгалуженістю, а частково – низькими, без розгалужень. У підслизовому шарі знаходилася невелика кількість лімфоцитів і гістіоцитів. У 20,3% випадків цієї групи простежувалася атрофія підслизового шару.

Вивчення структурної організації стінки маткових труб у віковій групі від 25 до 35 років виявило, що в 32,7% випадків слизова оболонка маткових труб вистелена одношаровим призматичним епітелієм з наявністю невеликої кількості віяльних клітин. Вони невисокі, з пінистою цитоплазмою. Апоптозний індекс ендотеліоцитів становив у групі 26-30 років – 17,6%; у групі 31-35 років – 26,6% (рис. 1). Секреторних клітин було багато. У підслизовому шарі траплялися розташовані групами лімфоцити. Серозна оболонка – мезотеліального генезу, під нею розташовувалося небагато волокнистої сполучної тканини з дрібними розширеними судинами. Інтенсивність світіння ендотеліоцитів, оброблених МКА CD 31, мала тенденцію до збільшення (рис. 1).

Складки слизової оболонки були частково високими, з вираженою розгалуженістю, а частково – низькими, без розгалужень. У підслизовому шарі маткової труби знаходилася велика кількість лімфоцитів і гістіоцитів. У 8,4% випадків

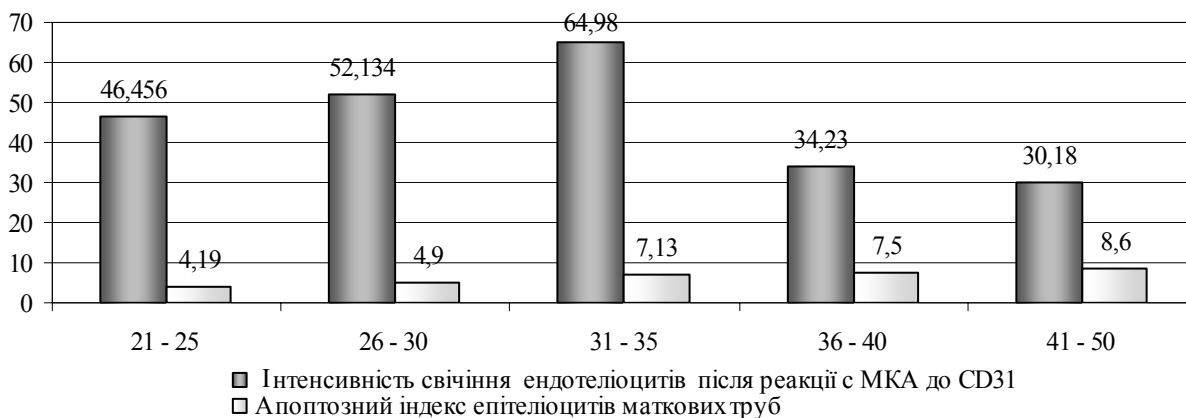


Рис. 1. Імуногістохімічні показники маткових труб у зрілому віці

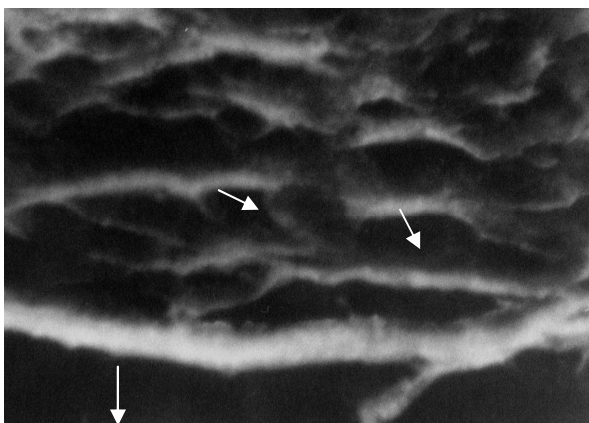


Рис.2. Колаген III типу в сполучній тканині маткових труб жінки 23 років. Мікрофотографія. Непрямий метод Кунса з МКА до колагену III типу. Зб.: об. 10, ок. 90.

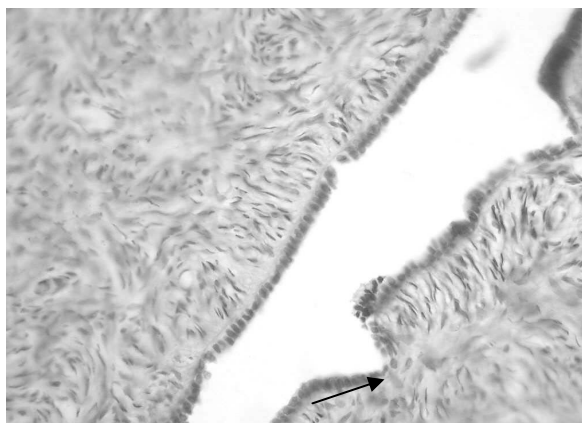


Рис.3. Мезотелій маткової труби жінки 33 років з формуванням папіломатозу. Мікрофотографія. Забарвл. альціановим синім. Зб.: об. 10, ок. 40.

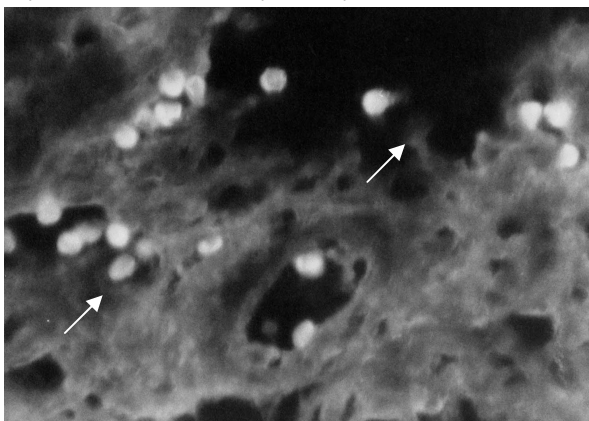


Рис.4. Апоптозні клітини в слизовій оболонці маткової труби жінки 40 років. Мікрофотографія. Непрямий метод Кунса з МКА до CD95. Зб.: об. 10, ок. 65.

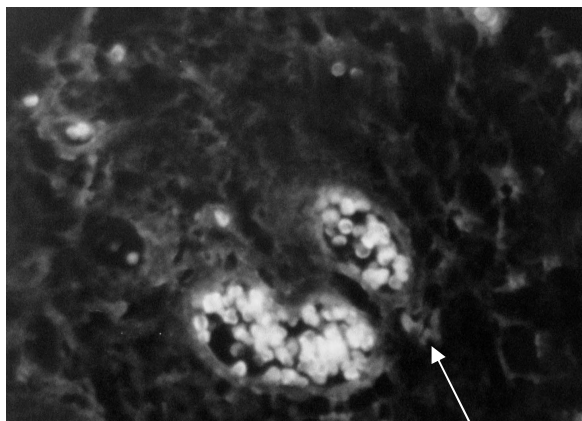


Рис.5. Клітини, що експресують CD 31 у судинах маткової труби жінки 35 років. Мікрофотографія. Непрямий метод Кунса з МКА до CD31. Зб.: об. 10, ок. 90.

цієї групи простежувалася виражена атрофія, часто трапляються ділянки папіломатозу (рис. 3).

У складі сполучнотканинного компонента виявлялися колагени I і III типів, локалізація їх збігалася. У стінках судин визначається колаген IV типу у вигляді світіння помірної інтенсивності лінійного характеру.

У віці від 36 до 40 років просвіт стінки маткових труб у 43,5% спостережень деформований. Війальні та секреторні клітини траплялися приблизно в рівному співвідношенні. Апоптозний індекс ендотеліоцитів становив 26,8% порівняно з періодом репродуктивного віку (рис. 4). На поверхні

труб, тобто на серозі, місцями знаходилися формування дрібних порожнин у вигляді виноградних грон, наповнених серозною рідиною, так звані гідатиди, походження яких дотепер не з'ясоване. Поздовжні складки по периметру слизової оболонки нерівномірно і істотно розширені. З'єднувально-тканинний складок представлений щільними пучками колагенових волокон, в яких спостерігалась експресія до колагенів III типу. У більшості складок судини повнокровні, просвіт їх розширений, стінка витончена. Інтенсивність світіння ендотеліоцитів, оброблених МКА CD 31,

зменшилася майже вдвічі порівняно з попереднім віковим періодом і становила 14,2% (рис. 5).

Висновки

1. Запрограмована загибель ендотеліоцитів чітко пов'язана з віковим аспектом і корелюється з колагеноутворенням у сполучнотканинному компоненті, визначаючи можливість розвитку спайкового процесу в них.

2. Експресія ендотеліну ендотеліальною вистилкою мікросудин припадає на період "сексуального розквіту", маючи вірогідну тенденцію до послаблення до 40 років. Очевидно, це пов'язано з особливою віковою ендокринною функцією яєчників у системі жіночої статеві сфери.

Перспективи подальших досліджень. Вивчення структурних перетворень у жіночих статевих органах у зрілому віці, пов'язаних з віковою гормональною перебудовою в жіночому організмі допоможуть запобігти значним морфофункціональним розладам у яєчниках та органах-мішенях, зокрема в маткових трубах.

Література

1. Аккер Л.В., Дерявкина Р.С., Хетагурова Г.И. Эффективность потенцирующих методов физиотерапии при лечении больных с хроническими воспалительными заболеваниями придатков матки в стадии обострения // Вестн. Рос. ассоц. акушеров-гинекологов. - 1999. - № 2. - С.65-69.
2. Анохина П.К., Орлов В.И., Чернокопцов А.В., Кузьмин А.В. Репродуктивная система у женщин в аспекте учения о доминанте морфофункциональных асимметрий и терапии // Вестн. Рос. ассоц. акушеров-гинекологов. - 1998. - № 3. - С. 65-69.
3. Аршавский Л.А., Бунак В.В. К вопросу о возрастной периодизации // Тезисы 4-й науч. конф. по возрастной морфологии и биохимии. АПН СССР. - М, 1965. - С.16-17.
4. Безнощенко В.Г. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. - М.: Медицинская книга, 2001. - 223 с.
5. Brosman M. Immunofluorescence vysetrovanie formal-parafinovego materialu // Cs. patol. - 1979. - Vol.15, № 4. - P.215-220.
6. Crosignani P.G. Contraceptive counseling in per menopause // Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care. - 2000. - Vol. 5(1). - P.25.
7. Holts G. Improving access to quality care in family planning: medical eligibility criteria for contraceptive use. - Geneva: WHO, 2000. - P.451-27.

MONITORING OF MORPHOFUNCTIONAL CHANGES IN THE UTERINE TUBES IN WOMEN OF MATURE AGE

T.N.Silina, N.K.Silina, N.O.Skachkova, E.R.Suleimanov

Abstract. Age-related changes of the hormonal status in a female organism results in a morphological reconstruction of the structural organization of the uterine tubes. These changes correlate with an intensification of apoptosis and the collagen-forming function of interstitial collagens of types III and IV and, in a lesser degree, of type I that is the one of the principal components of a developing dysfunction of the uterine tubes of diverse genesis.

Key words: morphology, uterus tubes, adults.

State Medical University (Zaporizhia)

Buk. Med. Herald. - 2006. - Vol.10, №4.- P.151-153

Надійшла до редакції 25.05.2006 року

УДК 615.322:546.815/819(474.85)

О.І.Сметанюк, В.П.Пішак

СЕЗОННА ДИНАМІКА ВМІСТУ СВИНЦЮ В ЛІКАРСЬКИХ РОСЛИНАХ ЧЕРНІВЕЦЬКОЇ ОБЛАСТІ

Кафедра медичної біології, генетики та гістології (зав. - чл.-кор. АПН України, проф. В.П.Пішак)
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

Резюме. Вивчено просторово-часову мінливість вмісту свинцю в лікарських рослинах Чернівецької області. Проаналізовано 10 видів синантропних рослин, які мають цілющі властивості та зростають у природних ландшафтах, що межують із сільськогосподарськи-

ми угіддями. Визначено зміни вмісту поллютанту залежно від виду, місця зростання та сезону вегетації рослин.

Ключові слова: лікарські рослини, вміст свинцю, сезонна динаміка.

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. Ще однією проблемою щодо якості лікарської сировини є зростання накопи-

чення поллютантів на антропогенно трансформованих ценозах.

Останнім часом у навколишньому середовищі спостерігається значне зростання рівня важких металів, серед яких свинець визнаний одним із пріоритетних поллютантів біосфери [2,6].

Забруднення ґрунтів свинцем має незворотний характер і тому його надходження, навіть у незначних кількостях, впродовж тривалого часу призводить до істотного накопичення у ґрунті. Кореляція між вмістом рухомої форми металу в ґрунті та насиченістю цим елементом рослинної тканини, зазвичай, пряма. На елементарний хімічний склад рослин впливають умови довкілля, тобто екологічний фактор [3,4,6].

Мета дослідження. Вивчити просторово-часову мінливість вмісту свинцю в лікарських рослинах Чернівецької області, зібраних на природних ландшафтах, що межують із сільськогосподарськими угіддями.

Матеріал і методи. Об'єкт дослідження - 10 видів лікарських рослин синантропної фракції, які найбільш поширені в усіх природних зонах Чернівецької області. Збір рослинної сировини проводився згідно з методиками польового дослідження в травні та вересні 2005 року на околицях 9 населених пунктів області. Антропогенний пресинг локалітетів визначали за ступенем забур'яненості досліджуваної території. Аналізували перспективні для збору локалітети лікарських рослин із представництвом рудеральних видів 55-65%. Обрані ландшафти межували з агроценозами і використовувалися як пасовища або сіножаті луки.

Змішані проби з 5-8 рослин одного виду відбиралися з ділянки 10 м² із кожного досліджуваного локалітету. Хімічний аналіз проводили як у цілій рослині, так і в окремих її органах. Вміст свинцю визначали методом атомно-абсорбційної спектроскопії [1].

Результати дослідження та їх обговорення. 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 свинцю залежно від досліджуваного локалітету відмічено в грициків звичайних (*Capsella bursa-pastoris*), зібраних на околицях села Мамаївці (0,126 мг/кг) та - підніжжя пагорба в селі Красноільськ (0,448 мг/кг). У подорожника великого (*Plantago major*), що зростає на пологому ландшафті села Гринячка, - з 0,014 до 0,142 мг/кг на вологому лузі села Росошани.

Дослідження показали, що за видовою приналежністю найбільше свинцю містить спориш звичайний (*Polygonum aviculare*) - 0,595±0,038 мг/кг, найменше - глуха кропива біла (*Lamium album*) - 0,026±0,009 мг/кг.

Аналіз сезонної динаміки вмісту свинцю свідчить, що найбільша кількість поллютанту в

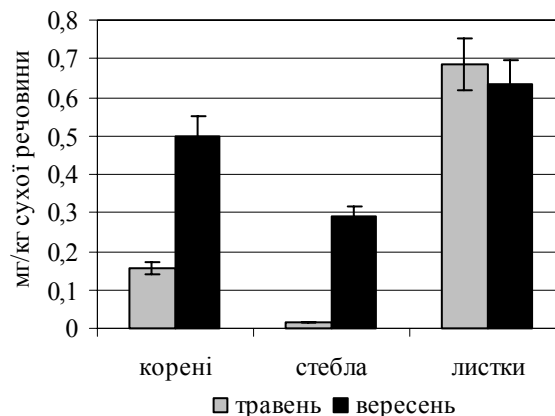


Рис. Вміст свинцю в органах рослин у весняно-літній період

рослинах має місце у вересні (0,340 мг/кг), що в 3,8 раза більше, ніж у травні.

Із числа досліджених лікарських рослин у кульбаби лікарської (*Taraxacum officinale*) у 8,9 раза збільшувався вміст свинцю у вересні (0,489±0,036 мг/кг) порівняно з травнем місяцем (0,055±0,004 мг/кг). Найменші зміни - в 1,1 раза виявлені у 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 (рис.). Привертає увагу підвищений вміст металу в листках рослин, що, на нашу думку, пояснюється аерозольним забрудненням рослин свинцем. Весною стебла рослин містять найменшу кількість поллютанту, восени вміст Pb значно збільшується. У корені вміст свинцю зростає у вересні місяці, але приблизно вдвічі перевищує вміст його у стеблі. Можна припустити існування бар'єрів, що перешкоджають міграції свинцю висхідною течією. Поступове накопичення металу в корені впродовж вегетації усуває ці перепони 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 свинцю буде вищою, якщо збирати рослини з тривалим терміном вегетації на початку вегетаційного періоду.

Література

1. Держстандартизовані нормативні документи. Довідник / За заг. ред. Іванова В.Л. - Львів, 2000. - 157 с.
2. Ильин В.Б. Тяжелые металлы в системе «почва-растение». - Новосибирск, 1991. - 187 с.
3. Кабата-Пендиас А., Пендиас Х. Микроэлементы в почвах и растениях. - М., 1989. - 439с.
4. Кошелева Н.Е., Макарова М.Г., Новикова О.В. Тяжелые металлы в листьях древесных пород городских ландшафтов // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 5. География. - 2005. №3. - С. 74-80.
5. Медико-биологические требования и санитарные нормы качества продовольственного сырья и пищевых продуктов №5061-89.
6. Heavy metal accumulation in some herbaj drugs / Rai Vartika, Kakkar Poonam, Khatoon Sayyada // Pharm. Biol. - 2001. - V.39, №5. - С. 384-387.

**SEASONAL DYNAMICS OF THE LEAD CONTENT
IN MEDICINAL PLANTS OF CHERNIVTSI REGION**

O.I.Smetaniuk, V.P.Pishak

Abstract. The spatial – temporal variation of the plumbum content in medicinal plants of the Chernivtsi region has been studied. The author has analyzed 10 species of synanthropic plants that have healing properties and grow in natural landscapes, bordering on arable lands. Changes of the pollutant content, depending on the species, habitat and the vegetation season of plants have been defined.

Key words: medicinal plants, lead content, seasonal dynamics.

Bukovinian State Medical University (Chernivsi)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №4.- P.153-155

Надійшла до редакції 17.05.2006 року

УДК 591.434-483-87

С.Н.Смирнов, М.П.Смирнова

**РОЛЬ ДЕСИМПАТИЗАЦИИ В НАРУШЕНИЯХ ПРОЦЕССОВ
СИНХРОНИЗАЦИИ ДВИЖЕНИЯ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК
В МИТОТИЧЕСКОМ ЦИКЛЕ**

Кафедра медицинской биологии (зав. – проф. С.Н.Федченко)
Луганского государственного медицинского университета

Резюме. В экспериментах на семнадцатидневных, тридцатидневных и сорокапятидневных белых беспородных крысах изучены ритмы ДНК-синтетической и митотической активности и коэффициенты синхронизации вступления гепатоцитов, эпителиоцитов языка и тонкого кишечника к S-периоду митотического цикла и к митозу после химической десимпатизации. Установлено, что характер действия симпатизации на эти коэффициенты с возрастом меняется по-разному. В печени уменьшение этих коэффициентов менялось на увеличе-

ние. В эпителии тонкой кишки увеличение менялось на уменьшение, а потом – снова на увеличение. В эпителии языка коэффициент синхронизации вступления клеток в S-период митотического цикла сначала уменьшался, потом увеличивался и снова уменьшался, а коэффициент синхронизации вступления клеток в митоз сначала увеличивался, потом уменьшался.

Ключевые слова: пролиферация, эпителиоциты, гепатоциты, десимпатизация, онтогенез, крысы.

Введение. Процессы клеточной пролиферации в тканях регулируются различными факторами, которые обеспечивают адекватность течения этих процессов потребностям тканей и многоклеточного организма в целом [3,6]. Одним из важных регуляторных факторов является симпатическая иннервация, которая оказывает влияние на интенсивность и временную организацию клеточной пролиферации [5,7]. Роль симпатической иннервации в организации пролиферативного режима тканей в течение постнатального онтогенеза изменяется [2,4]. Статья является фрагментом плановых научных работ кафедры медицинской биологии Луганского государственного медицинского университета «Структурный гомеостаз тканей пищеварительного тракта, выдели-

тельной системы и интегрирующих систем организма (эндокринной, нервной и иммунной), его регуляция и коррекция возникающих изменений в условиях действия экологически опасных факторов» (регистрационный номер 0104U10746) и «Регуляция структурного гомеостаза обновляющихся тканей и коррекция его изменений в условиях действия экзогенных и эндогенных факторов» (регистрационный номер 0199U001828).

Цель исследования. Выявить онтогенетические особенности действия десимпатизации на ДНК-синтетическую и митотическую активность гепатоцитов, эпителиоцитов тонкой кишки и языка.

Материал и методы. В экспериментах использовали 142 белые беспородные крысы: 56 –

17-дневного возраста, 42 – 30-дневного возраста, 44 – 45-дневного возраста. Половина крыс каждого возраста служила контролем (интактные крысы), вторая половина была подвергнута химической десимпатизации. Десимпатизацию осуществляли воздействием изобарина (В-(N-азациклооктил)-этилгуанидина сульфат), который вводили подкожно по 15 мг/кг в 0,2 мл 0,9% раствора NaCl в область шеи (со стороны спины) 1 раз в сутки с 1-го по 16-й день жизни крыс. С применением радиоавтографического и статометрического методов изучали суточные ритмы ДНК-синтетической активности (оценивали по РИ – радиоактивному индексу) и митотической активности (оценивали по МИКх – индексу к-митозов) [1]. Подсчет меченых ядер и к-митозов проводили не менее, чем в 15000 гепатоцитах, не менее чем в 5000 эпителиоцитах языка и тонкой кишки. Для исследования суточной динамики пролиферативных процессов, начиная с 14.00, каждые 4 часа забивали по 4-5 животных из группы. В описании ритмов синтеза ДНК и митотической активности использовали графически-параметрический метод [8]. Определяли следующие показатели: (1) положение максимумов (акрофаз) и минимумов интенсивности пролиферативных процессов в течение суток; (2) величину абсолютной амплитуды ритма (отношение максимальных и минимальных значений); (3) коэффициент синхронизации (отношение относительной амплитуды к времени (в часах), проходящему от минимума до максимума). Оценку достоверности результатов исследования проводили по критерию t Фишера-Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение.

В результате анализа суточных ритмов ДНК-синтетической и митотической активности гепа-

тоцитов, эпителиоцитов языка и тонкой кишки были установлены коэффициенты синхронизации вступления этих клеток в фазу синтеза ДНК и в митоз (табл. 1-2). В результате сравнения данных коэффициентов у интактных и десимпатизированных крыс оказалось, что под влиянием десимпатизации у 17-дневных крыс происходило существенное уменьшение степени синхронности вступления гепатоцитов в фазу синтеза ДНК, незначительное уменьшение коэффициента синхронизации вступления эпителиоцитов языка в S-фазу митотического цикла и существенное увеличение данного показателя в эпителии тонкой кишки (следует заметить, что суточный ритм синтеза ДНК эпителиоцитами тонкой кишки в условиях десимпатизации имел 2 акрофазы). То есть в данном возрасте десимпатизация в наибольшей степени увеличивала степень синхронности перехода в фазу синтеза ДНК клеток эпителии тонкой кишки.

В период с 17-го по 30-й день жизни крыс направленность действия десимпатизации на процессы перехода гепатоцитов и эпителиоцитов языка в синтетический период изменилась с десинхронизирующего на синхронизирующее, а в эпителии тонкой кишки – с синхронизирующего на десинхронизирующее. В результате степень увеличения коэффициента синхронизации вступления клеток в фазу синтеза ДНК под влиянием десимпатизации оказалась наибольшей для гепатоцитов. В эпителии языка аналогичное увеличение оказалось менее выраженным, а в эпителии тонкой кишки рассматриваемый коэффициент уменьшался.

На протяжении периода 30-45-й день постнатального развития крыс способность десимпатизации к повышению коэффициента синхронизации вступления гепатоцитов в фазу синтеза

Таблица 1

Возрастная динамика изменений коэффициента синхронизации перехода клеток в фазу синтеза ДНК в печени, эпителии языка и тонкой кишки после десимпатизации ($M \pm m$)

Возраст крыс	Печень		Эпителий языка		Эпителий тонкой кишки	
	Контроль	Десимпатизация	Контроль	Десимпатизация	Контроль	Десимпатизация
17 дней	0,15±0,022	Нет ритма	0,27±0,03	0,25±0,012	0,22±0,021	0,40±0,053* и 0,94±0,103*
30 дней	0,12±0,005	0,31±0,026*	0,27±0,016	0,56±0,049*	0,45±0,012	0,35±0,013*
45 дней	0,1±0,007	0,41±0,041*	0,95±0,05	0,7±0,021*	0,18±0,015	0,5±0,031*

Примечание. * - $p < 0,05$; Р рассчитано по отношению к контролю

Таблица 2

Возрастная динамика изменений коэффициента синхронизации перехода клеток печени, эпителии языка и тонкой кишки в митоз после десимпатизации ($M \pm m$)

Возраст крыс	Печень		Эпителий языка		Эпителий тонкой кишки	
	Контроль	Десимпатизация	Контроль	Десимпатизация	Контроль	Десимпатизация
17 дней	0,29±0,024	Нет ритма	0,47±0,059	1,11±0,194*	0,35±0,041	0,55±0,048*
30 дней	0,26±0,018	0,15±0,009*	1,02±0,085	0,24±0,041*	0,45±0,026	0,2±0,010*
45 дней	0,13±0,006	0,32±0,028*	1,16±0,068	0,19±0,012*	0,10±0,005	0,39±0,018*

Примечание. * - $p < 0,05$; Р рассчитано по отношению к контролю

ДНК возрастала. В эпителии языка и тонкой кишки направленность действия десимпатизации изменялась. В первом случае вместо увеличения коэффициента синхронизации вступления клеток в синтетический период митотического цикла наступало его уменьшение, а во втором случае – наоборот, вместо уменьшения наблюдали увеличение данного коэффициента. В результате у 45-дневных крыс в условиях десимпатизации происходило выраженное увеличение коэффициента синхронизации вступления гепатоцитов и эпителиоцитов тонкой кишки в S-фазу митотического цикла (более выраженное в печени) и уменьшение этого коэффициента в эпителии языка. Следует отметить, что диапазон изменений величины коэффициента синхронизации перехода клеток в фазу синтеза ДНК под влиянием химической десимпатизации в период с 17-го по 45-й день жизни крыс был наибольшим в эпителии тонкой кишки, наименьшим – эпителии языка.

У 17-дневных крыс под влиянием десимпатизации происходило значительное уменьшение степени синхронности вступления гепатоцитов в митоз (суточный ритм митотической активности отсутствовал - сглаживался). В то же время, в эпителии языка и тонкой кишки десимпатизация вызывала увеличение коэффициента синхронизации вступления клеток в митоз, более выраженное в первом случае.

К тридцатому дню жизни характер действия десимпатизации во всех органах изменялся. В печени коэффициент синхронизации перехода клеток в митоз уменьшался, но суточный ритм митотической активности уже присутствовал. В эпителии языка и тонкой кишки направленность действия десимпатизации изменялась и вместо увеличения коэффициента синхронизации вступления клеток в митоз под влиянием десимпатизации наблюдали его уменьшение. В результате у 30-дневных крыс десимпатизация приводила к уменьшению коэффициента перехода гепатоцитов, эпителиоцитов языка и тонкой кишки в митоз, причем это уменьшение было наиболее выражено в эпителии языка, наименее – в печени.

В период между 30-45-м днями жизни крыс в печени и в эпителии тонкой кишки происходила смена направленности действия десимпатизации на коэффициент синхронизации вступления клеток в митоз с уменьшения на увеличение. В эпителии языка усиливался эффект десимпатизации, направленный на уменьшение указанного коэффициента. В результате у 45-дневных крыс десимпатизация приводила к сильно выраженному увеличению коэффициента синхронизации вступления в митоз эпителиоцитов тонкой кишки, менее выраженному увеличению этого коэффициента для гепатоцитов и к его уменьшению для эпителиоцитов языка. Необходимо отметить, что диапазон между наиболее выраженным понижением коэффициента синхронизации вступления клеток в митоз его наиболее выраженным повышением оказался наибольшим в эпителии тонкой кишки, наименьшим – в печени.

Выводы

1. Возрастная динамика изменений коэффициентов синхронизации вступления клеток печени, эпителии языка и тонкой кишки в S-период митотического цикла и в митоз, вызванных десимпатизацией, различается от органа к органу.

2. Различия возрастной динамики изменений коэффициентов синхронизации вступления клеток в фазу синтеза ДНК и в митоз в печени, эпителии языка и тонкой кишки в период в 17-го по 45-й день жизни крыс под влиянием десимпатизации характеризовались тем, что: (1) в печени с увеличением возраста уменьшение этих коэффициентов сменялось их нарастающим увеличением; (2) в эпителии тонкой кишки увеличение данных коэффициентов сменялось уменьшением, а затем вновь наступало его увеличение;

3. В эпителии языка возрастная динамика изменений коэффициента синхронизации перехода клеток в фазу синтеза ДНК заключалась в смене уменьшения увеличением, а затем вновь – уменьшением. Коэффициент синхронизации перехода эпителиоцитов языка в митоз у наиболее молодых крыс увеличивался, а затем – уменьшался.

Перспективы дальнейшего исследования.

Дальнейшие исследования в данном направлении являются очень перспективными, поскольку полученные в результате таких исследований сведения позволят расширить и систематизировать представления об онтогенетических закономерностях регуляции клеточного деления в различных тканях. Это, в свою очередь, даст возможность более детально осмыслить механизмы развития патологических состояний, связанных с изменениями в процессах регуляции клеточной пролиферации. Основным направлением дальнейших исследований могут стать эксперименты по изучению пролиферативных эффектов отдельных регуляторных факторов, а также их комбинаций.

Литература

1. Епифанова О.И., Терских В.В., Захаров А.Ф. Радиоавтография. - М.: Высшая школа, 1977. - 246 с.
2. Мамонтов С.Г., Смирнов С.Н., Захаров В.Б., Смирнова М.П. Организация пролиферации клеток эпителия тонкой кишки крыс первого месяца жизни в условиях симпатической денервации // Збірник наукових праць "Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики". Випуск 6. – К.-Луганськ. – 2001. – С. 270-274.
3. Смирнов С.М., Смирнова М.П. Тканеспецифическое ингибирование пролиферации гепатоцитов семнадцатидневных крыс в условиях экспериментальной десимпатизации. // Укр. мед. альманах. - 2003. - № 4. - С. 148-149.
4. Смирнов С.Н. Процессы клеточного обновления в эпителии тонкой кишки десимпатизированных сорокапятидневных крыс // Укр. мед. альманах. - 2002. – № 6. - С. 152-154.

5. Ekstrom J., Sayardoust S., Cevik H. Nitric oxide-dependent mitotic activity in salivary glands of the rat upon sympathetic stimulation // Archives in Oral Biology. – 2004. - № 11. – P. 889-894.
6. FitzGerald A.J., Ghatei M.A., Mandir N., Bloom S.R., Iversen L., Goodlad R.A. Effects of amidated gastrin and glycine-extended gastrin on cell proliferation and crypt fission in parenterally and orally fed rats // Digestion. – 2002. - № 1. – P. 58-66.
7. Jones M.A., Marfurt C.F. Sympathetic stimulation of corneal epithelial proliferation in wounded and nonwounded rat eyes // Investigations in Ophthalmology and Vision Science. – 1996. – № 13. – P. 2535-2547.
8. Romanow J.A., Filipowitsch S.S. Die zeitliche organization der zellteilung, Richtungen und Methoden ihrer Erforschung // Vortage des Deutsch-Sowjetischen Symposiums Chronobiologie und Chronomedizin. - Berlin, 1981. - S. 485-500.

THE ROLE OF SYMPATHECTOMY OF IMPAIRED PROCESSES OF SYNCHRONIZING THE MOVEMENT OF EPITHELIAL CELLS WITHIN THE MITOTIC CYCLE

S.N.Smirnov, M.P.Smirnova

Abstract. The rhythms of the DNA-synthetic and mitotic activity and synchronization coefficients of the entry of hepatocytes and epitheliocytes of the tongue and small intestine into S-phase of the mitotic cycle and mitosis following chemical sympathectomy have been studied in experiments on albino mongrel rats aged 17, 30 and 45 days. It has been established that the character of the action of sympathectomy on the coefficients changed differently with age. A decrease of these coefficients changed to an increase in the liver. In the epithelium of the small intestine an increase changed to a decrease and then again to an increase. The synchronization coefficient of cell entry into S-phase of the mitotic cycle diminished again in the tongue epithelium, whereas the coefficient of synchronization of cells joining mitosis increased at the beginning and then decreased.

Keywords: proliferation, epitheliocytes, hepatocytes, sympathectomy, ontogenesis, rats.

State Medical University (Lugansk)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №4.- P.155-158

Надійшла до редакції 21.06.2006 року

УДК 612.826.33:577.12:612.62-06

Е.В.Сомова, Т.В.Жукова

ВЛИЯНИЕ МЕЛАТОНИНА НА ПРОЦЕССЫ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ В РЕПРОДУКТИВНЫХ ОРГАНАХ САМОК КРЫС, ПОДВЕРГШИХСЯ СТРЕССУ

Лаборатория репродуктивной эндокринологии (зав.лабораторией – проф. А.И.Гладкова)
Института проблем эндокринной патологии им. В.Я.Данилевского АМН Украины, г. Харьков

Резюме. Проведены исследования по изучению воздействия пинеального гормона мелатонина на продолжительность эстрального цикла и процессы свободнорадикального окисления липидов и антиоксидантной защиты в репродуктивных органах интактных и стрессированных самок крыс в период их наибольшей спаривательной активности (весной). Показано, что у нормально циклирующих самок интенсивность спонтанной и индуцированной Fe^{2+} и H_2O_2 хемилюминесценции, содержание малонового альдегида в гомогенатах матки

и яичников существенно различаются между стадиями эстрального цикла. При стрессе наблюдается активация свободнорадикальных процессов в сочетании с выраженным нарушением динамики цикла. Введение мелатонина, хотя и нормализует соотношение прооксидантного / антиоксидантного баланса, но не восстанавливает цикл, а у интактных крыс сокращает продолжительность эструса.

Ключевые слова: мелатонин, свободнорадикальное окисление липидов, стресс, матка, яичники.

Вступление. Известно, что пинеальная железа играет важную роль в регуляции биологических ритмов организма, а продуцируемый ею гормон мелатонин осуществляет тонкую подстройку внутренней среды организма к внешней [1,6]. Он обладает широким спектром действия: антистрессовым, антиоксидантным, иммуномодулирующим, антиканцерогенным, геропротекторным и др. [1,6,8], однако в зависимости от дозы, времени суток и года его эффекты проявляются по-разному, а иногда имеют противоположную направленность [5,6]. Это относится и к его

влиянию на женскую репродуктивную систему, что может быть связано не только со спецификой действия мелатонина, но и с особенностями ее функционирования. В зависимости от стадии цикла (а у многих видов млекопитающих и сезонных ритмов) реакции организма на воздействие целого ряда факторов, в том числе и стрессорных, различны. Изменения затрагивают разнообразные стороны метаболизма, в том числе, и процессы свободнорадикального окисления (СРО), интенсивность которых меняется при смене фазы цикла, времени суток и года. Проблема является

актуальної і в зв'язі з увеличенням числа бесплодних пар, захворювань репродуктивної сфери і достатньо широким застосуванням мелатоніна в терапевтичній практиці [1,8].

Цель дослідження. Вивчити вплив мелатоніна на СРО ліпідів і активність систем антиоксидантної і антирадикальної захисти (АОЗ і АРЗ) в репродуктивних органах самок крис, підданих стресу, в період їх найбільш спаривальної активності з урахуванням стадії естрального циклу.

Матеріал і методи. Робота проведена в другій половині березня місяця (сопоставлення світ: темнота склало 12 ч:12 ч) на 60 половозрілих самках крис популяції Wistar, розділених на наступні групи: 1 – отримавших щодня внутрішньочеревно на протязі 14 днів мелатонін (Sigma, США) в дозі 2 мг/кг маси тіла за 1 ч до настання темноти; 2 – підданих гострому запальному стресу в результаті однократного внутрішньочеревного введення гіпертонічного розчину хлориду натрію в дозі 1 г/кг маси тіла в метеструсе [2]; 3 – отримавших мелатонін в зазначеній дозі в течение 14 днів після однократної ін'єкції хлориду натрію; 4 – контроль – тварини, яким вводили тільки фізіологічний розчин. В експерименті були включені тільки самки, у яких в течение 15 днів до початку впливів реєструвався нормальний естральний цикл. Евтаназію здійснювали згідно національних етичних принципів проведення експериментів на тваринах (Україна, 2001) з урахуванням фази естрального циклу (в еструсе і діеструсе) на наступний день після останньої ін'єкції мелатоніна. Частина тварин (12 крис), отримавших в діеструсе, була декапітована на наступний день після ін'єкції NaCl. Інтенсивність процесів СРО ліпідів, кількість продуктів ліпідної пероксидації і активність систем АОЗ і АРЗ в гомогенатах яєчників, матки і печінки крис оцінювали за даними спонтанної і індукційної Fe^{2+} і H_2O_2 хемілюмінесценції (ХЛ) [3], реєструваної на хемілюмінометрі АК-01 [4]. На спектрофотометрі СФ-26 визначали вміст малонового альдегіду (МА) [3] і рівень відновленого глутатіону (ВГ) [3]. Результати оброблені статистично з використанням модифікованого t-критерію Ст'юдента для вибірок з нерівними дисперсіями.

Результати дослідження і їх обговорення. Як видно з табл. 1, на наступні сутки після впливу стресора інтенсивність спонтанної ХЛ в гомогенатах печінки самок крис, що відображає суммарну кількість вільних радикалів в організмі, збільшувалася майже в 2 рази порівняно з її значенням в контролі. Амплітуда «швидкої» впадіння Fe^{2+} -індукованої ХЛ, що корелює з рівнем гідропероксидів ліпідів [5], надійно збільшилася на 37%. Отримані дані свідчать про актива-

цію процесів СРО ліпідів, що характерно для стресу [6,8]. Через 14 днів після стресу спонтанна ХЛ помітно знизилася, що може вказувати на уповільнення швидкості СРО (і це підтверджувалося збільшенням рівня ВГ на 33%), однак значення Fe^{2+} -індукованої ХЛ, що відображає вміст проміжних продуктів ліпідної пероксидації – гідропероксидів, залишалося таким же високим. Введення мелатоніна як інтактним, так і стресованим тваринам призвело до зменшення показників спонтанної і Fe^{2+} -індукованої ХЛ і зростанню рівня ВГ, що підтверджує його антиоксидантні і антистресові ефекти [1,5,8].

Дослідження стану процесів СРО ліпідів в тканинах яєчників тварин контрольної групи, отриманих в еструсе, показало, що інтенсивність спонтанної і Fe^{2+} -індукованої ХЛ в них на 34 і 39% відповідно менше, ніж в діеструсе. Більш низька швидкість процесів СРО супроводжувалася і надійним зменшенням в них вмісту МДА – вторинного продукту ліпідної пероксидації (табл. 2). Не виключено, що уповільнення СРО ліпідів обумовлено естрогенами, що володіють антиоксидантними властивостями, і продукованими яєчниками в значній кількості в проеструсе [7]. В той же час безпосередньо в еструсе їх синтез, як відомо, знизюється, і це може бути однією з причин деякого ослаблення систем АОЗ і АРЗ, на що вказує збільшення світосумми H_2O_2 -індукованої ХЛ.

В гомогенатах матки, навпаки, інтенсивність спонтанної ХЛ і Fe^{2+} -індукованої ХЛ в еструсе була вище, ніж в діеструсе, відповідно в 1,5 і 2,2 рази, однак світосума H_2O_2 -індукованої ХЛ (слідователно, і активність АОЗ і АРЗ), а також рівень МА залишалися незмінними.

При стресі відзначалося помітне збільшення параметрів ХЛ як в матці, так і в яєчниках. Більш вираженим воно було в діеструсе (см. табл.2).

Введення мелатоніна інтактним самкам призвело до активації систем АОЗ і АРЗ в яєчниках, що свідчувало зменшення H_2O_2 -індукованої ХЛ, рівня МА, причому більш вираженим воно було в діеструсе, т.е. там, де в контролі швидкість СРО була найбільшою. По-видимому, мелатонін сприяв нивелюванню існуючих між стадіями циклу відмінностей в інтенсивності протікання процесів СРО. У стресованих крис під впливом мелатоніна спостерігалося зменшення збільшених значень H_2O_2 -індукованої ХЛ і в матці, і в яєчниках до величин в контрольних групах, причому мало місце «згладження» відмінностей між стадіями циклу.

Необхідно відзначити, що в контролі тривалість естрального циклу склала $4,71 \pm 0,27$ сутки, а співвідношення течка:межтечка –

Таблица 1

Влияние стресса и мелатонина на показатели свободнорадикальных процессов и антиоксидантной защиты в печени самок крыс (M±s)

Показатель	1 сутки после стресса		14 сутки после стресса			
	Контроль	Стресс	Контроль	Мелатонин	Стресс	Стресс + мелатонин
Количество животных	6	6	6	6	5	6
Спонтанная ХЛ, имп/с на г ткани	109±10	210±20*	105±9	50±4*	63±4*	85±7**
Fe ²⁺ -индуцированная ХЛ, имп/с на г ткани	350±14	480±21*	303±20	198±29*	429±25*	186±21*,**
Восстановленный глутатион, ммоль/г белка	-	-	3,9±0,2	5,2±0,5*	5,2±0,4*	5,4±0,3*,**

Примечание. * - p<0,05 по сравнению с контролем, ** - p<0,05 по сравнению со стрессом

Таблица 2

Влияние стресса и мелатонина на показатели свободнорадикальных процессов и антиоксидантной защиты в репродуктивных органах самок крыс (M±s)

Показатель	Диэструс				Эструс			
	Контроль	Мелатонин	Стресс	Стресс + мелатонин	Контроль	Мелатонин	Стресс	Стресс + мелатонин
Количество животных	6	6	5	6	6	6	5	6
Гомогенаты яичников								
Спонтанная ХЛ, имп/с на г ткани	112±15	65±5*	134±10	49±4*,**	74±4Δ	71±7	168±22*	143±12*, Δ
Fe ²⁺ -индуцированная ХЛ, имп/с на г ткани	238±20	87±12*	406±28*	216±10**	146±11Δ	132±12Δ	176±19Δ	158±8Δ
H ₂ O ₂ -индуцированная ХЛ, имп/с на г ткани	1252±115	913±51*	1970±204*	804±45*,**	1704±99Δ	1246±132*, Δ	1756±87	1589±104Δ
Малоновый диальдегид, мкмоль/г ткани	38,9±2,9	28,5±3,4*	34,8±2,7	26,9±4,1*	26,5±4,3Δ	33,6±2,8	29,3±2,7	30,1±1,1
Гомогенаты матки								
Спонтанная ХЛ, имп/с на г ткани	200±23	238±28	345±18*	381±12*	289±22Δ	242±15	321±18	383±17*
Fe ²⁺ -индуцированная ХЛ, имп/с на г ткани	177±18	240±37	589±21*	627±68*	381±12Δ	440±45Δ	628±31*	388±17**, Δ
H ₂ O ₂ -индуцированная ХЛ, имп/с на г ткани	1015±41	910±65	1273±76*	1032±55**	963±59	916±67	1534±89*, Δ	907±72**
Малоновый диальдегид, мкмоль/г ткани	29,8±3,7	23,1±2,1	43,2±5,7*	35,7±4,8	29,4±5,1	27,3±1,8	39,2±2,3	33,2±4,8

Примечание. * - p<0,05 по сравнению с контролем; ** - p<0,05 по сравнению со стрессом; Δ - p<0,05 по сравнению с диэструсом

(2,04±0,18):(2,7±0,26). У большинства животных после стресса отмечалось нарушение динамики цикла в сторону его удлинения до 6,65±0,46 суток за счет увеличения продолжительности межтечкового периода до 4,41±0,35 суток, а у некоторых крыс наблюдался перестирующий эструс на

протяжении 7-8 дней. Введение мелатонина intactным животным не изменяло продолжительность цикла, но заметно сокращало период течки – суммарное время проэструса и эструса уже через неделю составляло 1,3 суток. У стрессированных крыс, несмотря на нормализацию значений

показателей АОЗ и АРЗ под воздействием мелатонина, нарушенный цикл не восстанавливался.

Выводы

1. У крыс в период наибольшей половой активности показатели СРО липидов, АОЗ и АРЗ в репродуктивных органах изменяются в зависимости от стадии эстрального цикла: в яичниках максимальная интенсивность свободнорадикальных процессов отмечается в диэструсе, а в матке – в эструсе.

2. Острый воспалительный стресс приводит к нарушениям эстрального цикла и активации процессов СРО в органах репродуктивной системы.

3. Мелатонин нивелирует различия в скорости свободнорадикальных процессов в репродуктивных органах между стадиями эстрального цикла и сокращает продолжительность эструса.

4. Мелатонин повышает активность систем АОЗ и АРЗ в матке и яичниках стрессированных крыс, однако нарушенный эстральный цикл не восстанавливает.

5. Использовать мелатонин для коррекции про-/антиоксидантного баланса организма у женщин следует с учетом специфики его влияния на репродуктивную систему.

Литература

1. Мелатонин в норме и патологии /Под ред. Ф.И.Комарова, С.И.Рапопорта, Н.К.Малиновской, В.Н.Анисимова.- М.: ИД Медпрактика-М, 2004.- 308 с.

2. Гладкова А.И., Золотухина В.Н. Функция яичек в условиях воспалительного стресса // Сучасні напрямки розвитку ендокринології (Треті Данилевські читання): наук.-практ. конф., 26-27.02.2004 р., Харків.– Харьков, 2004.– С.43-44.
3. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма / Методические рекомендации – СПб.: ИКФ Фолиант, 2000.- 104 с.
4. Патент 52464А Україна, МПК7 G01 № 21/76. Пристрій для біохемілюмінесцентних вимірювань / Ф.А.Колодуб, В.М.Абашин (UA), ІПЕП (UA).-№ 2002064693; Заяв. 07.06.02; Опубл. 16.12.02, Бюл. № 12.- 5 с.
5. Сомова Е.В., Колодуб Ф.А., Бондаренко Л.А. Хронобиологические аспекты антиоксидантного действия мелатонина у старых крыс // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 2001. – Т.132. – №9. – С.320-323.
6. Arendt J. Complex effects of melatonin // Therapie.- 1998.- Vol. 53, №5.- P.479-488.
7. Miura I., Muraoko S., Ogiso T. Inhibition of lipid peroxidation by estradiol and 2-hydroxyestradiol // Steroids.—1996.—V.61, N 6.—P.47383.
8. Pharmacology and physiology of melatonin in the reduction of oxidative stress in vivo / Reiter R.J., Tan D.X., Manchester Q.W. et al// Biol Signals Recept.- 2000- Vol. 9, N 3-4.- P.160-171.

THE EFFECT OF MELATONIN ON FREE RADICAL OXIDATION PROCESSES IN THE REPRODUCTIVE ORGANS OF FEMALE RATS EXPOSED TO STRESS

E.V.Somova, T.V.Zhukova

Abstract. The effect of pineal hormone melatonin on the duration of the estrous cycle, on free radical oxidation processes and antioxidant defense in the reproductive organs of intact and stressed female rats during the period of their maximal sex activity (in spring) have been studied. It is shown, that the intensity of spontaneous chemiluminescence and that induced by Fe^{2+} or H_2O_2 chemiluminescence, the content of malonic dialdehyde in the homogenates of the uterus and ovaries of normally cycling females essentially vary between the stages of estrous cycle. The activation of free radical processes in a combination with a disturbance of the cycle dynamic is observed under stress condition. The injection of melatonin does not reduce the cycle, although it normalizes the ratio of the prooxidant/antioxidant balance, whereas it shortens the duration of estrus.

Key words: melatonin, lipid free radical oxidation, stress, uterus, ovaries

V.Ya.Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems of Ukraine's AMS (Kharkov)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №4.- P.158-161

Надійшла до редакції 7.06.2006 року

УДК 612.46.017.2: 612.826.33

В.В.Степанчук

ХРОНОРИТМОЛОГІЧНА СТРУКТУРА ЕКСКРЕТОРНОЇ ФУНКЦІЇ НИРОК ВПРОДОВЖ ЦИКЛУ МІСЯЦЯ ЗА УМОВ ЗМІН ФІЗІОЛОГІЧНОГО СТАНУ ШИШКОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

Кафедра медичної біології, генетики та гістології (зав. – чл.-кор. АПН України, проф. В.П.Пішак)
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

Резюме. В експерименті на статевозрілих самцях білих щурів вивчено особливості місячних хроноритмів екскреторної функції нирок на тлі гіпо- та гіперфункції шишкоподібної залози. Встановлено, що зміни світлового режиму (постійне освітлення, постійна темрява) порушують інтегральні показники хроноритмів дослі-

джуваної функції нирок. Виявлений десинхроноз більш виражений при гіпофункції, ніж за умов гіперфункції шишкоподібної залози.

Ключові слова: шишкоподібна залоза, нирки, місячні хроноритми.

Вступ. Відомо, що шишкоподібній залозі (ШЗ) відводиться важлива роль у процесах адаптації до дії різних чинників довкілля. Вважають, що цей орган опосередковано, через мелатонін синхронізує добові, сезонні та річні ритми на всіх рівнях організму [7,12].

Серед найбільш вивчених у ритмологічному відношенні функцій людського організму є виділення нирками електролітів із сечею [9]. Структура біоритмів ренальних функцій відображає етапи розвитку патологічного процесу в цьому органі [2]. Хронобіологія нирок включає, головним чином, вивчення добових, навколдобових і сезонних ритмів [11], а місячній організації ниркових функцій достатньої уваги поки що не приділяється.

Мета дослідження. З'ясувати характер змін місячних хроноритмів екскреторної функції нирок при різних фізіологічних станах ШЗ.

Матеріал і методи. Експерименти проведені на 144 статевозрілих білих щурах-самцях масою 160-180 г, яких утримували за стандартних умов віварію при сталій температурі та вологості повітря з вільним доступом до води та їжі. Тварин розподіляли на три групи: контрольну (n=48) та дві дослідні (у кожній n=48). Контрольна група впродовж семи діб перебувала в звичайному світловому режимі (12.00С:12.00Т). У першій групі дослідних тварин моделювали гіпофункцію ШЗ шляхом їх перебування впродовж семи діб при постійному освітленні (24.00С:00Т) інтенсивністю 500 лк, а в другій групі – гіперфункцію ШЗ, утримуючи їх такий же час за умов постійної темряви (00С:24.00Т). Дослідження проводили в такі дні місячного (синодичного) циклу тривалістю 29,53 доби: 3, 8, 13, 18, 23-й і 28-й.

Діяльність нирок вивчалася за умов водного індукованого двогодинного діурезу. З цією метою кожній групі тварин за 2 год до евтаназії, яку здійснювали шляхом декапітації під легкою ефірною анестезією, проводили внутрішньошлункове водне навантаження. Одержану кров стабілізували гепарином, центрифугували впродовж 20 хв, після чого відбирали плазму для визначення в ній концентрації іонів калію і креатиніну.

Екскреторну функцію нирок оцінювали за величинами абсолютного та відносного діурезу,

швидкості клубочкової фільтрації, концентрації креатиніну в плазмі крові й білка в сечі, відносної реабсорбції води, екскреції білка. Показники ниркових функцій розраховували за формулами [6,10]. Результати обробляли параметричними методами варіаційної статистики [4].

Результати дослідження та їх обговорення. У наших дослідженнях варіації режиму освітлення призводили до змін функціональної активності ШЗ, що, у свою чергу, викликало перебудови місячної організації екскреторної функції нирок.

Так, за умов гіпофункції ШЗ впродовж циклу Місяця відзначали суттєві зміни сечовиділення (рис. 1), включаючи як середньомісячний рівень даного показника, так і його амплітуду (табл.). При гіперфункції ШЗ, незважаючи на те, що в усі дні експерименту спостерігали вірогідні зміни величин діурезу, мезоритму за рахунок перерозподілу акро- та батифаз був стабільним.

Згадану динаміку діурезу у тварин, що перебували за умов постійного освітлення, можна пояснити порушенням процесу клубочкової фільтрації. Її швидкість гальмувалася практично у всі дні місячного циклу, тоді як у щурів із гіперфункцією ШЗ швидкість клубочкової фільтрації вірогідно знижувалася лише на 18-й день експерименту. Хроноритм цього показника набував іншої фазової структури порівняно з контрольною хро-

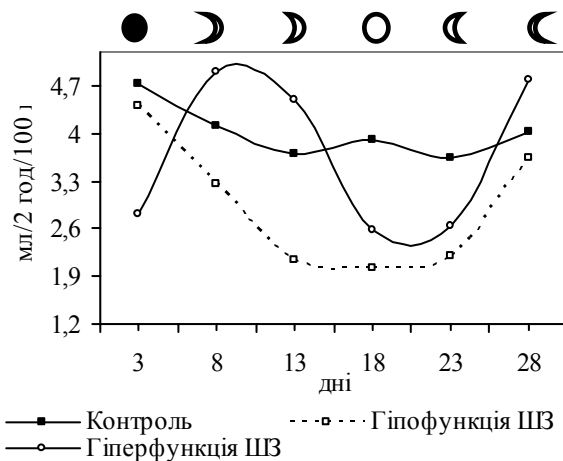


Рис. 1. Місячні хроноритми діурезу в білих щурах на тлі різного функціонального стану шишкоподібної залози

Таблиця

**Мезор і амплітуда місячних хроноритмів екскреторної функції нирок у білих щурів
за умов різного функціонального стану шишкоподібної залози ($x \pm Sx$)**

Показник	Інтактні (n=48)		Гіпофункція ШЗ (n=48)		Гіперфункція ШЗ (n=48)	
	Мезор	Амплітуда, %	Мезор	Амплітуда, %	Мезор	Амплітуда, %
Діурез, мл/2 год/100 г	4,03±0,136	9,8±1,77	2,95±0,414 p<0,05	33,3±2,97 P<0,001	3,71±0,513	30,6±1,22 p<0,001
Концентрація іонів калію в сечі, ммоль/л	6,58±0,565	24,7±4,47	11,04±0,843 P<0,01	20,7±3,13	7,84±1,396	42,3±4,44 p<0,05
Екскреція іонів калію, мкмоль/2 год/100 г	26,62±2,799	31,0±6,15	30,67±2,027	14,9±2,54 p<0,05	29,77±6,559	53,5±5,88 p<0,05
Концентрація креатиніну в плазмі, мкмоль/л	60,88±1,021	4,3±0,58	67,32±2,156 p<0,05	8,4±1,31 P < 0,05	67,77±4,911	20,4±3,26 p<0,001
Клубочкова фільтрація, мкл/хв/100 г	276,16±28,648	30,5±5,23	239,92±51,541	51,6±5,74 p<0,05	318,53±39,258	33,4±5,13
Відносна реабсорбція води, %	86,50±1,411	4,1±0,55	88,59±1,177	3,4±0,49	89,67±0,883	3,1±0,61
Концентраційний індекс ендogenousного креатиніну, од.	8,29±0,919	29,9±4,24	9,55±1,044	32,0±5,39	10,53±0,972	25,4±4,50
Концентрація білка в сечі, мг/мл	0,067±0,0011	1,9±0,15	0,072±0,0020 p<0,05	7,2±1,26 P<0,001	0,081±0,0062 p<0,05	22,3±3,73 P<0,001
Екскреція білка, мг/2 год/100 г	0,269±0,0113	11,0±1,68	0,208±0,0145 p<0,01	28,4±2,64 p<0,001	0,315±0,0133 p<0,05	43,5±4,53 p<0,001
Екскреція білка, мг/100 мкл клубочкового фільтрату	0,108±0,0108	25,7±3,46	0,099±0,0232	29,7±4,16	0,100±0,0142	35,1±4,40

Примітка. p – вірогідність різниць між показниками дослідних та інтактних тварин; n – кількість тварин

нограмою, але мезор і амплітуда залишалися стабільними (табл.).

Зниження рівня ультрафільтрації викликало азотемію у тварин із гіпофункцією ШЗ у період з 13-го по 23-й дні циклу Місяця. На відміну від щурів іншої дослідної групи порівняння, тут відмічали також суттєве збільшення середньомісячного рівня й амплітуди коливань ритму згаданого показника (табл.).

Отримані нами результати за умов гіпофункції ШЗ узгоджуються з даними літератури, за якими видалення даного органа викликає зниження діурезу та швидкості клубочкової фільтрації [7].

На початку циклу Місяця, а також впродовж всіх етапів другої половини досліджень фіксували вірогідні зміни у величинах відносної реабсорбції води. Архітектоніка ритму мала структуру, подібну до контрольної хронограми. Як і в більшості вище згаданих показників екскреторної функції нирок, середньомісячний рівень і амплітуда відносної реабсорбції води у тварин із гіперфункцією ШЗ порівняно з інтактними щурами суттєвих змін не зазнавали (табл.). Подібними змінами характеризувалася місячна динаміка даного показника й у тварин із пригніченою функцією даного органа.

У випадках десинхронозу функцій нирок мають місце обов'язкові зміни в обміні іонів калію. Рівновага цього катіона в різних середовищах організму забезпечується стійкими ритмами регуляції його позаклітинного розподілу і екскреторної діяльності нирок [3,8]. Серією досліджень показано, що ШЗ містить речовину білкової природи, яка викликає затримку іонів калію в

організмі – так званий гіперкаліємічний фактор [9]. Періодичні зміни ритміки виділення цього катіона в щурів за умов різного фізіологічного стану ШЗ підтверджують її участь у регуляції фотоперіодичної залежності гомеостазу вказаного катіона. Зокрема, після видалення ШЗ було виявлено підвищену екскрецію іонів калію [7].

За результатами наших експериментів відбувалося значне збільшення концентрації іонів калію в сечі за постійного освітлення, що віддзеркалювалося вірогідним підвищенням мезору та інверсією ритму відносно контрольної хронограми. Зареєстровано також різке зниження амплітуди калійурезу з порушенням розподілу акро- та батифаз. Таке явище можна вважати за стан місячної ареактивності, що свідчить про важкий десинхроноз із втратою біосистемою компенсаторних резервів [1].

У щурів із гіперфункцією ШЗ в більшості досліджуваних днів циклу Місяця вірогідно змінювалися як концентрація іонів калію в сечі, так і величини його екскреції (рис. 2.). Але середньомісячні рівні цих ритмів за умов проведення експерименту при постійній темряві залишалися відносно стабільними (табл.). Це свідчення того, що при підвищеній фізіологічній активності ШЗ, на відміну від щурів із пригніченим станом цього органа, перебудови місячних ритмів калійурезу мали адаптивно-компенсаторний характер.

Оскільки іони калію, профільтровані в клубочках, майже повністю реабсорбуються в проксимальному каналці, а виділення цього катіона із сечею залежить від його секретції клітинами дистального каналця та збирних трубок [3], можна

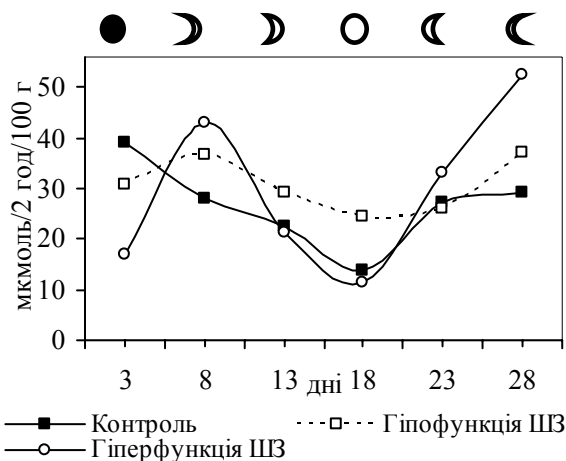


Рис. 2. Місячні хроноритми екскреції іонів калію в білих щурів на тлі різного функціонального стану шишкоподібної залози

припустити, що вірогідне підвищення концентрації іонів калію в сечі за умов постійного освітлення відбувається через порушення центральної регуляції функцій нирок, ефекторні механізми якої знаходяться на рівні каналцевого відділу нефрону.

До важливих прогностичних ознак порушення функції ниркових клубочків та проксимальних каналців належать зміни концентрації білка в сечі та величини протеїнурії [5]. Гіперфункція ШЗ викликала вірогідні зміни середньомісячних рівнів ритмів концентрації білка в сечі та його екскреції порівняно з інтактними тваринами, змінювалася фазова структура виведення протеїнів (рис. 3). За пригніченої функції даного нейроендокринного органа реестрували перерозподіл акро- та батифаз ритму концентрації білка в сечі та істотне зростання величин його мезору й амплітуди. Середньомісячний рівень ритму екскреції протеїнів порівняно з контролем вірогідно зменшувався, амплітуда зростала у 2,5 раза (табл.).

Зареєстровані високі амплітуди ритмів окремих показників діяльності нирок вказують на мобілізацію функціональних резервів даного органа, спрямованих на підтримку основних параметрів електролітного балансу [8]. Вважаємо, що зростання амплітуд досліджуваних місячних ритмів відображає адаптаційно-компенсаторну реакцію організму на зміни тривалості фотоперіоду. Разом з тим виявлені коливання середньомісячних величин екскреторної функції нирок, що супроводжуються порушенням фазової структури хроноритмів, є свідченням розвитку декомпенсаторних процесів.

Висновки

1. Зміни світлового режиму (постійне освітлення, постійна темрява) порушують інтегральні показники місячних хроноритмів екскреторної функції нирок.
2. Десинхроноз ниркової діяльності більш виражений за умов гіпофункції ШЗ, ніж при її гіперфункції, що свідчить про виражений вплив даного нейроендокринного органа на місячну організацію діяльності нирок.

Перспективи подальших досліджень. Подальше вивчення закономірностей місячної орга-

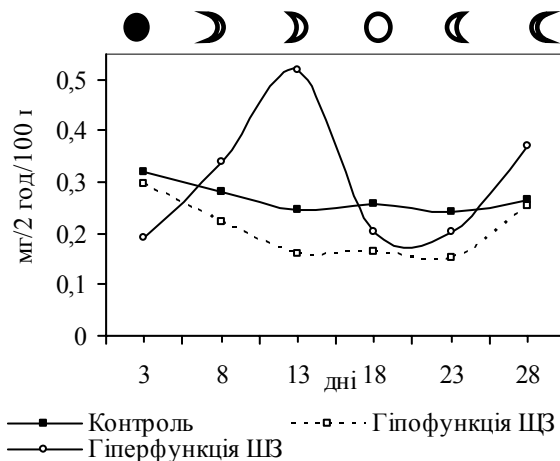


Рис. 3. Місячні хроноритми екскреції білка в білих щурів на тлі різного функціонального стану шишкоподібної залози

нізації діяльності нирок має важливе не тільки теоретичне, а й практичне значення, оскільки це дозволить удосконалити методи діагностики та профілактики ниркової патології з урахуванням залежності особливостей її виникнення та перебігу від фаз Місяця.

Література

1. Агаджанян Н.А., Губин Д.Г. Десинхроноз: механизмы развития от молекулярно-генетического до организменного уровня // Успехи физиол. наук.-2004.-Т.35, №2.-С.57-72.
2. Алчинбаев М.К., Султанова Б.Г., Карабаева А.Ж. Функциональный почечный резерв у больных с хроническим пиелонефритом // Нефрология.-2001.-Т.5, №2.-С.71-75.
3. Вандер А. Физиология почек: Пер. с англ. - С-Пб.: Питер, 2000.-256 с.
4. Емельянов И.П. Структура биологических ритмов человека в процессе адаптации. - Новосибирск: Наука, 1986. - 182 с.
5. Кучер А.Г., Есаян А.М., Никогосян Ю.А. и др. Особенности функционального ответа почек здоровых людей на нагрузки различными видами белка и его дериватов // Нефрология.-2000.-Т.3, №4.-С.81-90.
6. Наточин Ю.В. Основы физиологии почки. - Л.: Медицина, 1982. - 207 с.
7. Пишак В.П. Функциональные связи эпифиза и почек у позвоночных: Автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.17 / Черновицкий гос. мед. ин-тут.- К., 1985.-32 с.
8. Рябов С.И., Наточин Ю.В. Функциональная нефрология.- С-Пб: Лань.-1997.-299 с.
9. Чазов Е.И., Исаченков В.А. Эпифиз: место и роль в системе нейроэндокринной регуляции.- М.: Наука, 1974.-238 с.
10. Шюк О. Функциональное исследование почек. - Прага: Авиценум, 1981. - 344 с.
11. Casotti G. Effect of season on kidney morphology // J. Exp. Biol.-2001.-Vol.204, №6.- P. 1201-1206.
12. Witt-Enderby P.A., Bennett J., Jarzynka M.J. et al. Melatonin receptors and their regulation: biochemical and structural mechanisms // Life Sci.-2003.-Vol.72, №20.-P.2183-2198.

CHRONORHYTHMOLOGIC STRUCTURE OF THE EXCRETORY RENAL FUNCTION DURING MOON'S CYCLE UNDER CONDITIONS OF CHANGES OF THE PHYSIOLOGICAL PINEAL GLAND STATE

V.V.Stepanchuk

Abstract. The peculiarities of the Moon's chronorhythms of the renal excretory function have been studied in an experiment on pubertal male albino rats against a background of hypo- and hyperfunction of the pineal gland. It has been established that changes of the light regimen (steady illumination, steady darkness) disturb the integral parameters of the function under study. Revealed desynchronosis is more evident in case of pineal hypofunction rather than under hyperfunction conditions.

Key words: pineal gland, kidneys, Moon's chronorhythms.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №4. – P.162-165

Надійшла до редакції 15.06.2006 року

УДК 616.351—006+615.849+615.28

¹О.М.Сухіна, ¹А.В.Свинаренко, ²Є.Б.Радзишевська

РЕЗУЛЬТАТИ НЕОАД'ЮВАНТНОЇ ХРОНОМОДУЛЬОВАНОЇ РАДІОХІМІОТЕРАПІЇ РЕЗЕКТАБЕЛЬНИХ ФОРМ РАКУ ПРЯМОЇ КИШКИ

¹Інститут медичної радіології ім. С.П.Григор'єва АМН України

²Харківський державний медичний університет

Резюме. Результати лікування резектабельного раку прямої кишки в групі з 32 пацієнтів, що отримували інтенсивну неоад'ювантну хрономодульовану радіохіміотерапію (5'5 Гр, опромінення у період 08.00–10.00, кожній фракції передувала внутрішньовенна інфузія лейковорину 20 мг/м² та 5-фторурацилу 450 мг/м² в період 00.00–04.00), порівняно з тими, яким проводилася традиційна радіотерапія (5'5 Гр, опромінення без урахування часу доби). Пацієнти обох груп оперовані

через 24 години після закінчення опромінення. У групі хрономодульованої радіохіміотерапії відзначено подовження періоду до розвитку локального рецидиву (медіана 33 міс. проти 11,5 міс., $p < 0,01$) і до віддаленого метастазування (медіана 37,5 міс. проти 12 міс., $p < 0,01$). Суттєво покращено також загальну виживаність (медіана 37,5 міс. проти 13 міс., $p = 0,058$).

Ключові слова: рак прямої кишки, променева терапія, хіміотерапія, хрономодуляція.

Вступ. Передопераційна променева терапія – розповсюджений стандарт неоад'ювантного лікування ректального раку. При цьому з 80-х років ХХ століття з метою максимального ураження пухлини одночасно з опроміненням стали використовувати різноманітні хіміорадіомодифікуючі агенти, найчастіше 5-фторурацил 350–1000 мг/м² на добу з 1-го по 5-й і з 29-го по 33-й дні пролонгованого променевого лікування [1]. Застосування короткого протоколу променевої терапії (20–25 Гр фракціями по 5 Гр впродовж 4–5 днів) дозволяє досягти результату, аналогічного класичному опроміненню [2]. Але при цьому режимі опромінення відомості про одночасне використання хіміотерапії в літературі відсутні. З 1990-х років активно розробляються принципи хронотерапії злоякісних пухлин. Однак якщо в сучасній літературі відомості про хронохіміотерапію ректального раку представлені досить широко [3,4,5], то хронорадіотерапія цієї нозології залишається розробленою недостатньо.

Мета дослідження. Підвищити ефективність лікування резектабельного раку прямої кишки шляхом інтенсифікації неоад'ювантної променевої і хіміотерапії і її проведення в хрономодульованому режимі.

Матеріал і методи. Дослідження проведено на базі клініки ІМР АМНУ у 2002–2005 рр. В основній групі радіохіміотерапію з метою посилення протипухлинної дії проводили в режимі хрономодуляції згідно з розробленою нами методикою [6] (5'5 Гр, опромінення у період 08.00–10.00, кожній фракції передувала в/в інфузія лейковорину 20 мг/м² та 5-фторурацилу 450 мг/м² в період 00:00–04:00). У контролі проводилася традиційна радіотерапія (5'5 Гр, опромінення без урахування часу доби). Пацієнти обох груп оперовані через 24 години після закінчення опромінення. Статистичну обробку отриманих даних проводили методами непараметричної статистики та аналізу таблиць виживаності за Капланом-Майєром. Клінічна характеристика пацієнтів основної і контрольної груп наведена в таблиці 1. Її аналіз, проведений за допомогою методів описової статистики, аналізу таблиць та непараметричних критеріїв для порівняння непов'язаних вибірок свідчить про однорідність груп за віком, статтю, стадією захворювання і гістологічним варіантом пухлини, що надає можливість для коректного порівняння.

Результати дослідження та їх обговорення. Хрономодульовану радіохіміотерапію проведено

Таблиця 1

Клінічна характеристика хворих на рак прямої кишки

Показники		Основна група (n=32)	Контрольна група (n=40)
Вік (років)	медіана розкид	60,5 37–75	63 44–74
Стать	чоловіча жіноча	19 13	18 22
Стадія	I II III IV	8 17 4 3	8 18 12 2
Локалізація нижнього полюса пухлини	ректосигмоїдний відділ	1	3
	верхньоампулярний відділ	7	13
	середньоампулярний відділ	12	16
	нижньоампулярний відділ	12	8
Довжина пухлини	<5 см	24	32
	>5 см	8	8
Аденокарцинома	високодиференційована	4	4
	помірnodиференційована	23	29
	низькодиференційована	2	6
	недиференційована	3	1

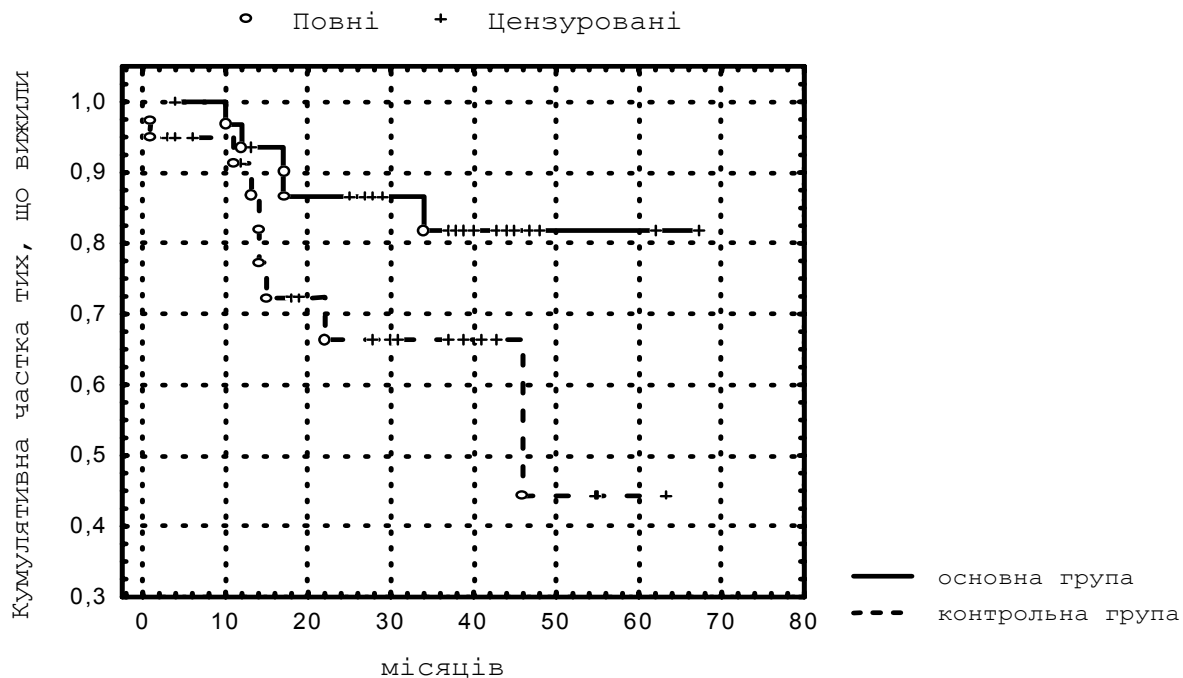


Рис. Графік виживаності за Капланом - Майером

32 хворим основної групи у зазначеному вище об'ємі. Толерантність до лікування задовільна, жоден хворий не потребував перерв у лікуванні або редукції доз цитостатиків і опромінення через токсичність. Традиційна ПТ також проведена у повному обсязі у всіх 40 хворих контрольної групи. Всі хворі обох груп прооперовані, обсяг операції визначався хірургами в залежності від локалізації і поширеності пухлини. Радикальні оперативні втручання виконані 29 (90,6%) особам основної і 35 (87,5%) пацієнтів контрольної групи. У 3 (9,4%) хворих основної і в 5 (12,5%) – контрольної групи операція завершена колостомою через те, що під час ревізії пухлина визнана нерезектабельною або через наявність метастазів у печінці і/чи канцероматозу очеревини. Після операції в 7 (21,9%) осіб основної і у 12 (30%) –

контрольної групи у зв'язку з ураженням лімфатичних вузлів і/чи наявністю віддалених метастазів проведено 4–6 циклів системної поліхіміотерапії за стандартними схемами, 2 пацієнти групи контролю від подальшого лікування відмовились.

Результати оцінки ефективності лікування свідчать про те, що в групі хрономодульованої радіохіміотерапії отримано кращі показники безрецидивного періоду і терміну до розвитку віддалених метастазів. Відмінність між групами в безрецидивній та безметастатичній виживаності підтверджено критерієм Кокса-Мантела на вірогідному рівні для обох зазначених вище показників ($p < 0,01$). Так, медіана безрецидивної виживаності в основній групі склала 33 міс. проти 11,5 міс. у контролі, а медіана часу до появи віддалених метастазів в основній групі дорівнювала 37,5 міс.

проти 12 міс. у контролі. Загальна виживаність хворих основної групи (медіана 37,5 міс.) порівняно з контролем (медіана 13 міс.) також характеризувалася чіткою тенденцією до покращання, хоча і не до безсумнівно вірогідного рівня ($p=0,058$). У більш наглядному вигляді цю тенденцію можна оцінити на графіку виживаності за Капланом-Майером (рисунок 1), де крива виживаності хворих основної групи розташована значно вище, ніж відповідна крива контрольної групи. Крім того, показовим є також той факт, що медіана очікуваного часу життя (тобто часу, коли функція виживаності дорівнює 0,5) у контрольній групі становить 45 міс., а в основній ця точка на даний момент ще не досягнута.

Висновки

1. П'ятиденна неoad'ювантна радіохіміотерапія резектабельного раку прямої кишки за умови її проведення в хрономодульованому режимі дозволяє вірогідно подовжити безрецидивний період і уповільнити розвиток віддалених метастазів.

2. Пацієнти, що отримували хрономодульовану радіохіміотерапію, мають кращі показники загальної виживаності порівняно з тими, яким проводилася традиційна променева терапія без урахування часу доби. Ця різниця знаходиться на межі вірогідності ($p=0,058$).

Література

1. Пат. № 65210А UA МПК7 А61N5/10. Спосіб хемопроменевого лікування раку прямої кишки / Пилипенко М.І., Свинаренко А.В., Нікіфорова Н.А., Насонова А.М., Сухіна О.М.; Інститут медичної радіології ім. С.П.Григор'єва АМН України. – З. № 2003065583; Заявл. 17.06.2003; Опубл. 15.03.2004.
2. Hino K., Tazawa K., Masuyama K. et al. Circadian chemotherapy in cancer patients [Article in Japanese] // Gan To Kagaku Ryoho. — 1997. — Vol. 24. — № 12. — P. 1870-1872.
3. Krook J.E., Moertel C.G. Effective surgical adjuvant therapy for high risk rectal carcinoma // N. Engl. J. Med.- 1991.- Vol. 324.- P. 709-715.
4. Levi F., Giacchetti S., Zidani R. et al. Chronotherapy of colorectal cancer metastases. // Hepatogastroenterology.- 2001.- Vol. 48(38). P. 320-322.
5. Perrone M., Nistico C., Comis S. et al. Irinotecan and chronomodulated infusion of 5-fluorouracil and folinic acid in the treatment of patients with advanced colorectal carcinoma: a phase I study // Cancer.- 2001.- Vol. 91.- № 4.- P. 712-720.
6. Redel C., Grabenbauer G.G., Schick C. Preoperative radiation with concurrent 5-fluorouracil for locally advanced T4-primary rectal cancer // Strahlentherapie und Onkologie.- 2000.- Vol. 176.- P. 319-324.

THE RESULTS OF NEOADJUVANT CHRONOMODULATED RADIOCHEMOTHERAPY OF RESECTABLE RECTAL CANCER FORMS

O.M.Sukhina, A.V.Svynarenko, Ye.B.Radzyshevs'ka

Abstract. 32 patients with resectable rectal cancer treated by intensive neoadjuvant short-term chronomodulated radiochemotherapy (5'5 Gy delivered during the period between 08:00 and 10:00 after preliminary i/v infusion of leucovorin 20 mg/m² and 5-fluorouracil 450 mg/m² performed at 00:00–04:00 before each fraction) were compared with 40 patients treated with traditional radiotherapy 5'5 Gy disregarding the time of the day. The patients of both groups underwent surgery in 24 hours after completion of the treatment. The patients of the chronomodulated radiochemotherapy group demonstrated a prolongation before an interval of local relapse (median 33 vs. 11,5 months, $p<0,01$) and until long-term metastases development (median 37,5 vs. 12 months, $p<0,01$). The overall survival was also improved considerably (median 37,5 vs. 13 months, $p=0,058$).

Key words: rectal cancer, radiotherapy, chemotherapy, chronomodulation.

S.P. Grygoriev Institute for Medical Radiology (Kharkiv)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №4.- P.165-167

Надійшла до редакції 6.06.2006 року

УДК 616.127-005.8-06:616.155.194.8]:616.12-008.316-073]-085.22

*В.Д.Сыволап, Е.В.Назаренко***ВЛИЯНИЕ ТРИМЕТАЗИДИНА НА ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У БОЛЬНЫХ Q ИНФАРКТОМ МИОКАРДА В СОЧЕТАНИИ С ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИЕЙ**Кафедра факультетской терапии (зав. – проф. В.Д.Сыволап)
Запорожского государственного медицинского университета

Резюме. Изучено влияние триметазидина на вариабельность сердечного ритма (ВСР) у больных острым Q инфарктом миокарда с железодефицитной анемией. Обследовано 25 больных в возрасте от 45 до 77 лет. Установлено, что у данной категории больных имеет место снижение временных и спектральных по-

казателей ВСР. Добавление триметазидина к базисной терапии способствует повышению сниженных показателей ВСР и нормализации вегетативного влияния на сердце.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, вариабельность сердечного ритма.

Введение. У больных острым инфарктом миокарда (ИМ) существует высокий риск развития внезапной сердечной смерти вследствие электрической нестабильности миокарда и развития желудочковых аритмий [2,10]. Показатели баланса вегетативной нервной системы имеют важное значение в определении прогноза у этих больных [8]. В настоящее время основным методом оценки вегетативной регуляции сердечной деятельности является исследование вариабельности сердечного ритма (ВСР). Снижение показателей ВСР при суточном мониторингировании ЭКГ позволяет определять повышенный риск внезапной смерти у больных острым ИМ [3].

Триметазидин, подавляя активность 3-кетацил Коэнзим А тиолазы, нормализует кислородный обмен в ишемизированном миокарде. Другими положительными эффектами препарата при острой ишемии миокарда являются его влияние на тромбоциты (уменьшение проницаемости мембран, активности аденилатциклазы) и снижение активности нейтрофилов в очаге ишемии, что способствует предотвращению дальнейшего тромбообразования в коронарных артериях и уменьшению свободнорадикального повреждения сердечной мышцы [5]. Согласно результатам клинических исследований [7,11] триметазидин у больных острым инфарктом миокарда улучшал сократительную функцию миокарда, способствовал снижению частоты возникновения фатальных аритмий, рецидивов инфаркта миокарда, повторных ангинозных эпизодов. В числе механизмов, опосредующих антиаритмический эффект триметазида, указывалось воздействие на вегетативную регуляцию ритма сердца: возрастание парасимпатической активности и увеличение ВСР.

Цель исследования. Изучить влияние триметазида на показатели ВСР у больных Q ИМ в сочетании с железодефицитной анемией (ЖДА).

Материал и методы. В исследование включено 25 больных острым Q ИМ с ЖДА в возрасте от 45 до 77 лет (средний возраст 59 ± 12.43 лет). Диагноз ИМ устанавливался согласно критериям ВОЗ. В исследование не включались больные с туберкулезом, злокачественными новообразованиями, хронической почечной недостаточностью,

синдромом слабости синусового узла, врожденными и приобретенными пороками сердца. У всех больных оценивались показатели гемограмы, гематокрита, сывороточного железа. В соответствии с критериями ВОЗ, анемией считали количество гемоглобина ниже 120 г/л у женщин и ниже 130 г/л у мужчин.

Основную группу составили 15 больных Q ИМ в сочетании с ЖДА, которым наряду с базисной терапией на 2-3-й день был назначен триметазидин (Предуктал MR, Servier) в дозе 35 мг 2 р/д. Контролем служили 10 пациентов Q ИМ в сочетании с ЖДА, получавшие только базисное лечение: аспирин 125 мг/сут; гепарин внутривенно 5000 ЕД болюс, 1000/ЕД/час внутривенно капельно в первые 24 часа, затем подкожно 7,5 тыс. ЕД * 4 р/сут в течение 4-5 дней с постепенным снижением дозы; β -блокаторы, ингибиторы АПФ и нитраты (при отсутствии противопоказаний), а также препараты железа (Ранферон). Тромболитическая терапия (стрептокиназа 1,5 млн ЕД внутривенно капельно) была проведена 5 больным.

По клинико-anamnestическим данным, исходным показателям «красной крови», гематокрита, сывороточного железа обследованные больные достоверно не отличались (табл. 1).

Всем пациентам проведено суточное мониторингирование ЭКГ по стандартной методике на 10-14-е сутки пребывания в стационаре и повторно через 3 месяца при помощи Холтеровской системы "ДиаКард" АО "Сольвейг" (Украина).

Статистическая обработка результатов проводилась стандартными методами вариационной статистики с использованием пакета программ Microsoft Excel. Для оценки достоверности использовался t-критерий Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. У больных ИМ наблюдается снижение показателей ВСР, отражающих состояние ВСР в целом (SDNN, SDANN, TI). Снижение SDNN, по данным многоцентровых исследований, признано независимым прогностическим фактором внезапной смерти у больных ИМ [2]. Изменения спектральных показателей у данных больных характеризуются увеличением доли мощности низко-

Таблиця 1

Показатели "красной" крови, гематокрита, сывороточного железа в исследуемых группах

Показатель	1 группа, n=15	2 группа, n=10
Гемоглобин, г/л	104±3,21	100,6±4,22
Эритроциты	3,3±0,11	3,23±0,13
Гематокрит	0,37±0,01	0,35±0,01
Сывороточное железо, мкмоль/л	10,38±1,46	7,95±0,93

Таблиця 2

Показатели вариабельности сердечного ритма в исследуемых группах

Показатель	Здоровые лица (n=15)	1 группа (n=15)		2 группа (n=10)	
		10-14 сутки	3 месяца	10-14 сутки	3 месяца
SDNN, мс, сут	65,97±4,07	42,94±4,95 [^]	56,10±4,17*	39,61±4,82 [^]	56,17±6,25*
SDNN, мс, день	60,3±3,78	40,22±4,81 [^]	55,28±3,94*	38,32±4,88 [^]	52,93±5,32*
SDNN, мс, ночь	75,66±6,6	47,67±5,38 [^]	56±4,41	41,99±5,75 [^]	51,67±5,7
SDANN, мс сут	126,65±12,12	83,92±7,43 [^]	114,90±6,04*	83,57±9,11 [^]	93,90±8,26#
SDANN, мс день	117,61±8,16	73,68±6,91 [^]	104,75±4,97*	77,41±7,46 [^]	86,83±7,32#
SDANN, мс ночь	161,19±16,44	103,01±9,52 [^]	131,93±11,82*	95,28±13,99 [^]	107,37±15,22
TI, мс, сут	11,87±0,49	8,52±0,34 [^]	11,35±0,40*	8,04±0,55 [^]	8,47±0,44#
TI, мс, день	11,27±0,62	8,47±0,35 [^]	11,55±0,47*	8,11±0,54 [^]	9,03±0,65#
TI, мс, ночь	11,78±0,77	8,41±0,40 [^]	10,23±0,45*	7,9±0,69 [^]	7,27±0,67#
VLF (мс2) сут	2617,62±246,16	1356,19±293,17 [^]	2209,78±303,42*	961,04±209,31 [^]	1255,77±305,62#
VLF (мс2) день	2229,78±277,01	1087,51±248,85 [^]	1881,6±261,01*	856,93±182,26 [^]	1311,17±278,22
VLF (мс2) ночь	3258,65±315,5	1839,47±385,06 [^]	2789,53±381,43	1163,07±299,65 [^]	1140,97±237,03#
LF, мс2, сут	2206,89±490,05	869,7±297,54 [^]	1928,20±239,2*	744,35±161,94 [^]	1276,7±210,45*#
LF, мс2, день	1644,08±261,71	775,98±298,77 [^]	1656,78±198,44*	690,6±191,37 [^]	1162,83±138,97*#
LF, мс2, ночь	2248,9±380,15	992,03±288,64 [^]	1574,00±225,56	840,85±206,45 [^]	1180,30±167,61
HF, мс2, сут	1604,29±468,29	681,76±250,09	1662,85±305,75*	819,73±307	1045±292,03
HF, мс2, день	1112,73±327,44	702,21±307,83	1847,88±465,23*	806,52±357,54	1392±363,56
HF, мс2, ночь	2362,41±498,62	617,78±162,54 [^]	1228,80±253,30*	840,15±269,4 [^]	1246,07±336,74
LF/HF сут.	3,8±0,58	2,23±0,32 [^]	4,25±0,64*	1,76±0,35 [^]	1,86±0,25#
LF/HF день.	4,1±0,67	1,93±0,27 [^]	4,08±0,73*	1,51±0,25 [^]	1,63±0,21#
LF/HF ночь	2,51±0,46	2,53±0,45	3,75±0,41	1,77±0,37	1,9±0,27#

Примечание. * - различия в группе до и после лечения достоверны, $p < 0,05$; # - различия между двумя группами достоверны, $p < 0,05$; ^ - различия достоверны в сравнении со здоровыми лицами, $p < 0,05$

частотной части спектра (LF) и уменьшением доли высоких частот (HF), что объясняется преобладанием на фоне общей вегетативной «денервации» сердца симпатических влияний и снижением вагусного тонуса [4]. У больных с анемическим синдромом наблюдается общее снижение как временных, так и спектральных показателей ВСР [6,9], что отражает снижение влияния вегетативной нервной системы на сердце в целом.

В нашем исследовании, при сравнении показателей ВСР (табл.2) на 10-14-е сутки заболевания у пациентов обеих групп отмечалось достоверное снижение временных (SDNN, SDANN, TI) и спектральных показателей (VLF, LF, HF) по сравнению с группой практически здоровых лиц. Достоверных различий между 1-й и 2-й группами не выявлено.

Анализ ВСР через 3 месяца у больных, получавших триметазидин, выявил достоверное увеличение показателей SDNN за сутки и в активном периоде на 30,7% и 37,4%; SDANN за сутки и в отдельные периоды на 36,9, 42,2% и 28,1%; TI за сутки и в отдельные периоды на 33,2, 36,4% и 21,6%. Также наблюдалось повышение мощности VLF за сутки и в активном периоде на 62,9% и 73%, LF на 121,7% и 113,5%, HF за сутки и в от-

дельные периоды на 143,9%, 163,2% и 98,8%, увеличение соотношения LF/ HF на 90,5, 111% и 48,2%. Увеличение временных и спектральных показателей ВСР свидетельствует о восстановлении чувствительности β -адренорецепторов сердца к симпатическим влияниям, нормализации вагусной активности и улучшении общей вегетативной иннервации сердца.

В группе больных, получавших только базисную терапию, наблюдалось достоверное увеличение показателей SDNN за сутки и в активном периоде на 41,8% и 38,1%, LF на 71,5% и 68,4%. Показатели SDANN, TI, HF также имели тенденцию к увеличению, однако различия не достоверны.

Таким образом, через 3 месяца в обеих группах обследованных имело место достоверное увеличение SDNN, отражающее восстановление вегетативных влияний на сердце. При этом временные показатели SDANN и TI, характеризующие состояние общей ВСР, достоверно ниже у пациентов, получавших только базисную терапию. У больных, получавших триметазидин, наблюдались достоверно более высокие значения VLF, LF и LF/ HF, в то время как у пациентов, получавших базисное лечение, имело место только достоверное увеличение мощности LF, а зна-

чения LF/ HF достоверно не изменились. Более выраженное возрастание мощности спектра в области низких и ультранизких частот и увеличение соотношения LF/ HF у пациентов 1-й группы свидетельствуют о нормализации активности симпатического отдела, восстановлении чувствительности β -адренорецепторов сердца к нейрогуморальным воздействиям и ассоциируются с более благоприятным течением постинфарктного периода [1].

Выводы

1. У больных Q ИМ в сочетании с ЖДА наблюдается снижение временных и спектральных показателей ВСП.

2. Добавление триметазидина (Предуктал MR, Servier) к базисной терапии способствует увеличению исходно сниженных показателей ВСП, что отражает нормализацию вегетативного влияния на сердце и улучшает прогноз у данной категории больных.

Литература

1. Черняга-Ройко У.П., Жарінов О.Й., Сороківський М.С., Тумак І.М. Динаміка показників варіабельності ритму серця та прогноз клінічного перебігу післяінфарктного періоду // Укр. кардіол. ж. – 2006. – № 1. – С. 37-43
2. Ерофеев С.Н., Семакова Е.И., Фролов Г.З., Цыганов О.О. Динамика дисперсии интервала Q-T и вариабельности сердечного ритма при остром инфаркте миокарда и их прогностическое значение // Вестн. новых мед. технологий. – 2000. – Т. VII, № 1. – С. 61-63.
3. Жук В.С., Болдуева С.А., Леонова И.А. и др. Вариабельность сердечного ритма при вегетативных пробах у больных инфарктом миокарда и ее прогностическое значение для внезапной сердечной смерти // Ультразвук. и функц. диагност. – 2002. – №4. – С. 102-106.
4. Иванов А.П., Эльгардт И.А., Сдобнякова Н.С. Вегетативный баланс: вариабельность и нарушения сердечного ритма у больных, перенесших ИМ // Терапевт. арх. – 2001. – Т. 73, № 12. – С. 49-52.
5. Сыркин А.Л., Добровольская А.В. Антиишемические препараты метаболического действия // CONSILLIUM-MEDICUM. – 2002. – Т.4, №11. – С. 121-130.
6. Aytemir K, Aksoyek S, Buyukasik Y et al. Assessment of autonomic nervous system functions in patients with vitamin B12 deficiency by power spectral analysis of heart rate variability // Pacing Clin Electrophysiol. – 2000 - Vol.23. - P. 975-978.
7. Birand A., Kudaiberdieva G.Z., Batyraliev T.A. et al. Effects of trimetazidine on heart rate variability and left ventricular systolic performance in patients with coronary artery disease after percutaneous transluminal angioplasty // Angiology. – 1997. – Vol. 48, № 5. – P. 413-422.
8. Doulalas A.D., Flather M.D., Pipilis A. et al. Evolutionary pattern and prognostic importance of heart rate variability during the early phase of acute myocardial infarction // Int. J. Cardiology. – 2001. – Vol. 77. – P. 169-179.
9. Gehi A, Ix J, Shliak M et al. Relation of anemia to low heart rate variability in patients with coronary heart disease (from the Heart and Soul study) // Am J Cardiol. – 2005. – Vol. 95. – P. 1474-1477.
10. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. – 2001. – Vol. 22. – P. 1374-1450.
11. Ulgen M.S., Akdemir O., Toprak, N. The effects of trimetazidine on heart rate variability and signal-averaged electrocardiography in early period of acute myocardial infarction // Int. J. Cardiol. – 2001. – № 77. – P. 255-262.

THE EFFECT OF TRIMETAZIDINE ON HEART RATE VARIABILITY IN PATIENTS WITH Q MYOCARDIAL INFARCTION COMBINED WITH IRON DEFICIENCY ANEMIA

V.D.Syvolap, Ye.V.Nazarenko

Abstract. The effects of trimetazidine on heart rate variability (HRV) in patients with Q myocardial infarction and iron deficiency anemia have been studied. 25 patients aged from 45 to 77 years have been examined. It has been established, that in this patients' group there is a decrease of temporal and spectral HRV parameters. The addition of trimetazidine to basic therapy promotes an increase of lowered HRV parameters and a normalization of vegetative effects on the heart.

Key words: myocardial infarction, heart rate variability.

State Medical University (Zaporozhye)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №4. - P.168-170

Надійшла до редакції 18.05.2006 року

УДК 616.127 - 005.8:616.12 - 008.331.1] : 612.017.2

*В.К.Ташук¹, Н.А.Турубарова-Леунова¹, П.Р.Іванчук¹, Т.С.Вовчок²***ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН МІОКАРДА В ПАЦІЄНТІВ
ІЗ ГОСТРИМ ІНФАРКТОМ ТА АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ:
ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ЦИРКАДНОГО РИТМУ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ
З ТИПАМИ ГЕМОДИНАМІКИ**¹Кафедра кардіології, функціональної діагностики, ЛФК та спортивної медицини (зав. – проф. В.К.Ташук)

Буковинського державного медичного університету, м.Чернівці

²Обласний клінічний кардіологічний диспансер, м.Чернівці

Резюме. З метою вивчення взаємозв'язку циркадного ритму артеріального тиску з типом гемодинаміки обстежено 157 хворих на гострий інфаркт міокарда із супутньою артеріальною гіпертензією. Всім хворим проведено добове моніторування артеріального тиску та ехокардіографію. Оцінювали основні параметри моніторування залежно від типу гемодинаміки. Встано-

влена залежність між середньодобовими, середньоденними та середньнонічними значеннями артеріального тиску та типами гемодинаміки у хворих на гострий інфаркт міокарда.

Ключові слова: інфаркт міокарда, артеріальний тиск, циркадні ритми, гемодинаміка.

Вступ. Аускультативний метод вимірювання артеріального тиску (АТ) залишається основним для виявлення артеріальної гіпертензії (АГ) [3]. Однак накопичений досвід свідчить, що традиційні разові вимірювання не дають уявлення про зміни АТ впродовж доби, не завжди дозволяють адекватно підібрати лікарські препарати та оцінити їх антигіпертензивний ефект [2]. Саме застосування в клінічній практиці добового моніторування АТ (ДМАТ) дозволяє вивчати основні зміни тиску впродовж доби в умовах звичайної життєдіяльності людини [3]. Разом з цим відомо, що у хворих на гострий інфаркт міокарда (ГІМ) при супутній АГ функціональні особливості лівого шлуночка (ЛШ) тісно пов'язані з патофізіологією кровообігу [7]. Це дозволяє припустити наявність взаємозв'язку між функціональним станом серця та особливостями добового профілю АТ у пацієнтів з ГІМ та АГ.

Мета дослідження. Виявити взаємозв'язок циркадного ритму артеріального тиску залежно від функційного стану міокарда у хворих на ГІМ із виділенням груп підвищеного ризику.

Матеріал і методи. Обстежено 157 осіб, які надійшли в блок кардіореанімації з діагнозом ГІМ та супутньою АГ. Всі хворі обстежені протягом 24 год від початку захворювання: проводилася ехокардіографія (ЕхоКГ) в стані спокою та на фоні антиортостатичного навантаження. Після реєстрації вихідних величин фракції викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ), хворим пасивно піднімали нижні кінцівки на 45° і до кінця першої хвилини знову проводили реєстрацію гемодинамічних показників [1]. Функціональний стан ЛШ оцінювали відповідно до динаміки ФВ на навантаження. Залежно від змін ФВ на об'ємне навантаження, динаміка вважалася позитивною при зростанні ФВ у процентному співвідношенні на 10% і більше (І тип гемодинаміки), що спостерігалось у 19 (12,1%) пацієнтів (І група), негативною – при зменшенні ФВ на 10% і більше (ІІ тип гемодинаміки), яка реєструвалась у 65 (41,2%) пацієнтів (ІІ група) та незмінною при коливаннях цього

показника в межах $\pm 10\%$ (ІІ тип гемодинаміки) у 73 (46,7%) хворих (ІІ група). Всім хворим проводили ДМАТ упродовж 24 год за допомогою моніторного комплексу АВРМ-02/М ("Meditech", Венгрія) Результати обстеження аналізували з використанням t-критерію Стьюдента та коефіцієнта кореляції (r) з математичною обробкою даних у програмі «Statistica for Windows v. 5.0».

Результати дослідження та їх обговорення. Результати проведеного дослідження свідчать про особливості змін показників ДМАТ залежно від розподілу хворих із різними типами гемодинаміки. Так, величина середньодобового систолічного АТ (САТ) найбільша в ІІІ групі (156,52 \pm 2,33 мм рт. ст.), вірогідно менша - у ІІ групі (149,13 \pm 2,04 мм рт. ст., $p < 0,02$) та мінімальна - у І групі (142,31 \pm 2,15 мм рт. ст., $p < 0,001$). Щодо показника середньодобового діастолічного АТ (ДАТ), то він був максимальним у пацієнтів ІІІ групи (94,4 \pm 2,31 мм рт. ст.), дещо меншим - у хворих ІІ групи (89,96 \pm 2,44 мм рт.ст., $p > 0,1$) та мінімальним - у пацієнтів І групи (86,73 \pm 2,34 мм рт. ст., $p < 0,05$).

Величина середньоденного показника САТ найбільша у пацієнтів ІІІ групи (158,43 \pm 2,46 мм рт. ст.), дещо менша - у пацієнтів ІІ групи (152,81 \pm 2,31 мм рт. ст., $p > 0,1$) та достовірно менша - у пацієнтів І групи (148,64 \pm 2,24 мм рт. ст., $p < 0,01$). Аналогічна тенденція спостерігалась і для середньоденного значення ДАТ. У пацієнтів ІІІ групи цей показник складав 96,29 \pm 2,74 мм рт. ст.; ІІ групи – 91,63 \pm 2,17 мм рт. ст. ($p > 0,1$); І групи – 88,31 \pm 2,04 мм рт. ст. ($p < 0,05$). Тобто, у пацієнтів ІІІ групи середньоденні значення САТ та ДАТ мали максимальні значення, а в І групі – були мінімальними.

Аналіз значень середньнонічного САТ показав, що максимальні цифри цього показника, за аналогією із середньодобовим та середньоденним САТ, реєструвались у пацієнтів ІІІ групи (148,73 \pm 2,51 мм рт. ст.) та вірогідно менші - у хворих ІІ (141,02 \pm 2,28 мм рт. ст., $p < 0,05$) та І (133,57 \pm 2,18 мм рт. ст., $p < 0,001$) груп. Середньо-

Таблиця

Значення ДІ у пацієнтів з ГІМ та АГ залежно від функціонального стану ЛШ

ДІ за	Групи хворих			P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
	I група	II група	III група			
САТ, %	10,16±1,61	7,47±1,46	3,93±1,48	>0,2	<0,01	>0,1
ДАТ, %	15,55±1,92	11,21±1,89	5,06±1,94	>0,1	<0,001	<0,05
САС, %	12,97±1,78	9,74±1,62	4,57±1,56	>0,2	<0,001	<0,05

нічний показник ДАТ найвищий у III групі (90,59±2,65 мм рт. ст.), дещо менший - у II групі (86,45±2,84 мм рт. ст., $p>0,2$) та мінімальний - у I групі (77,21±2,46 мм рт. ст., $p<0,001$).

На наступному етапі дослідження проаналізовано, яким чином змінюється добовий індекс (ДІ), що визначає тип добової кривої АТ, залежно від типу гемодинаміки. ДІ за САТ суттєво не розрізнявся у пацієнтів I і II групи та був вірогідно меншим у хворих III групи (табл.). ДІ за ДАТ та середньодинамічним АТ (САС) найменший у пацієнтів III групи, вірогідно більший - у хворих II групи та максимальний у I групі.

Оцінка параметрів ДМАТ у пацієнтів з ГІМ та супутньою АГ залежно від наявності вторинних змін серця свідчить, що частота виявлення добового профілю "dipper" вірогідно зменшувалася від I до II і III груп та відповідно становила: 80,95±6,06% пацієнтів у I групі; 41,03±5,57% осіб ($p<0,001$) у II групі та 22,58±5,31% хворих ($p<0,001$) у III групі. Добовий профіль "non-dipper" (монофазна добова крива) з максимальною частотою реєструвався у пацієнтів III групи (69,35±5,86% хворих), вірогідно рідше в II групі (47,44±5,65% осіб, $p<0,01$) та найрідше серед пацієнтів I групи (11,91±4,99% випадків, $p<0,001$). У II групі цей добовий профіль реєструвався вірогідно частіше порівняно з I групою ($p<0,001$). Частота виявлення надмірного зниження АТ у нічні години (добова крива "over-dipper") вірогідно не розрізнялася між групами та становила 4,76±3,29%; 5,13±2,49% ($p>0,5$), 4,84±2,73% випадків ($p>0,5$) у пацієнтів I, II та III груп відповідно. Частота реєстрації нічної гіпертензії (добовий профіль "night-peaker") також суттєво не розрізнялась у всіх трьох групах та становила 2,38±2,35% пацієнтів у I групі; 6,4±2,77% осіб ($p>0,2$) у II групі та 3,23±2,25% осіб ($p>0,5$) у III групі.

Нами проаналізовано, яким чином змінювалася варіабельність АТ залежно від функціонального стану ЛШ. Величина середньодобового стандартного відхилення (СВ) за САТ максимальна в пацієнтів III групи (19,94±0,95 мм рт.ст.), дещо нижча - у II групі (17,77±0,74 мм рт.ст., $p>0,1$) та вірогідно менша - у I групі (16,13±0,68 мм рт.ст., $p<0,01$). Аналогічна тенденція спостерігалась і для значення СВ ДАТ. У пацієнтів III групи цей показник складав 15,34±0,98 мм рт.ст.; II групи - 13,73±0,92 мм рт.ст. ($p>0,2$); I групи - 12,59±0,75 мм рт.ст. ($p<0,05$).

Значення середньоденного СВ САТ мало тенденцію до збільшення в пацієнтів III групи

(19,27±1,13 мм рт.ст.), порівняно з хворими I групи (16,77±0,71 мм рт.ст., $p>0,1$) та вірогідно не відрізнялося від II групи (18,64±1,02 мм рт.ст., $p>0,5$). За аналогією середньоденне СВ ДАТ найбільше в пацієнтів III групи (14,21±0,92 мм рт.ст.), дещо менше - у I групі (14,21±0,92 мм рт.ст., $p>0,1$) та вірогідно не розрізнялося порівняно з II групою (15,46±0,98 мм рт.ст., $p>0,2$). Середньонічне значення СВ САТ найменше в пацієнтів з АГ I групи (13,24±0,6 мм рт.ст.), вірогідно більше - у II групі (15,57±0,78 мм рт.ст., $p<0,05$) та максимальне - у III групі (17,34±0,97 мм рт. ст., $p<0,01$). Аналогічна тенденція спостерігалась і для середньонічного СВ ДАТ: цей показник мінімальний у хворих I групи (10,19±0,59 мм рт.ст.), вірогідно зростав у II групі (14,98±0,98 мм рт.ст., $p<0,001$) та мав найвище значення у III групі (15,46±1,13 мм рт. ст., $p<0,001$).

Таким чином, у проведеному дослідженні виявлено, що групи пацієнтів із ГІМ та АГ вірогідно різняться за станом центральної гемодинаміки. Проведений аналіз дозволив встановити, що у хворих на ГІМ при супутній АГ, з I типом гемодинаміки відбуваються позитивні зміни функціонального стану міокарда ЛШ та виснаження компенсаторних можливостей при II та III типах гемодинаміки, про що свідчить негативна динаміка показників скоротливості міокарда при проведенні стрес-тесту.

Зростання середньодобових, середньоденних та середньонічних значень САТ та ДАТ, за даними ДМАТ, характерно для хворих на ГІМ з несприятливим типом гемодинаміки. Отримані нами результати є цілком закономірними та підтверджуються даними інших дослідників [3] про те, що ураження органів-мішеней значно більше і глибше при збільшенні добової варіабельності АТ.

Визначені нами групи розрізнялися також за величиною нічного зниження АТ. Так, частота виявлення добового профілю "dipper" вдвічі зменшувалася від I до II та III груп, а добовий профіль "non-dipper" реєструвався в 3,9 та 5,8 рази частіше в пацієнтів II та III груп відповідно, порівняно з I групою. У зв'язку з цим вважають, що зменшення добової динаміки АТ у хворих при наявності АГ з гіпертрофією міокарда пов'язане з розвитком структурних змін у судинній стінці, що зумовлює стійке підвищення периферичного судинного опору та стабілізацію АГ [3,5], а без ознак гіпертрофії - зі стійкою симпатикотонією, яка не зникає під час сну [4], і є одним із проявів серцевої недостатності та пов'язана зі зниженням пропульсивної здатності серця [6,8].

Висновки

1. Виявлена залежність між функціональним резервом міокарда та циркадними ритмами АТ свідчить про негативний вплив гемодинамічної відповіді міокарда за умов його ремоделювання на підвищення артеріального тиску.

2. Застосування комплексного обстеження за допомогою ехокардіографії в умовах антиорто-статичного навантаження та ДМАТ дозволяє об'єктивізувати ранні ознаки дисфункції міокарда та виявити особливості циркадного ритму АТ, що дає можливість прогнозувати подальший перебіг захворювання та визначити індивідуальну тактику лікування у хворих на ГІМ при супутній АГ.

Перспективи подальших досліджень. Не викликає сумнівів необхідність подальшого вивчення особливостей циркадного ритму АТ і функціонального стану міокарда у хворих на ГІМ, що дасть змогу поліпшити лікувальну тактику та наслідки захворювання.

Література

1. Безюк Н.Н., Янникуридис В.А., Сиренко Ю.Н. Функциональные пробы в диагностике сердечной недостаточности у больных инфарктом миокарда // Врач. дело.- 1988.- N12. - С. 11-15.
2. Ольбинская Л.И., Мартынов А.И., Хапаев Б.А. Мониторирование артериального давления в кардиологии. - М.: Русский врач, 1998.- 100 с.

3. Свищенко Е.П., Коваленко В.Н. Артериальная гипертензия. Практическое руководство / Под ред. В.Н. Коваленко.- К.: Морион, 2001.- 528 с.
4. Baguet J.P., De Gaudemaris R., Antoniadis A. et al. Use of ambulatory blood pressure monitoring data to predict left ventricular mass in hypertension // Blood Press. Monit.- 2001.- Vol. 6, № 2.- P. 73-80.
5. Butkevich A., Phillips R.A., Sheinart K.F., Tuhim S. The effects of various definitions of dipping and daytime and night-time on the characterization of 24 h profiles of blood pressure // Blood Press. Monit. - 2000. - Vol. 5, № 1. - P. 19-22.
6. Coletta C., Sestili A., Seccareccia F. et al. Influence of contractile reserve and inducible ischaemia on left ventricular remodelling after acute myocardial infarction // Heart. - 2003. - Vol.89, N10. - P.1138-1143.
7. de Simone G., Pasanisi F., Contaldo F. Link of non-hemodynamic factors to hemodynamic determinants of left ventricular hypertrophy // Hypertension. - 2001. - Vol. 38, № 1. - P. 13-18.
8. Shiller N.B. Ejection fraction by echocardiography: the full monty or just a peep show? // Am. Heart. J. - 2003. - Vol.146, N3. - P.380-382.

MYOCARDIAL FUNCTIONAL CONDITION IN PATIENTS WITH ACUTE INFARCTION AND ARTERIAL HYPERTENSION: A CORRELATION OF THE CIRCADIAN RHYTHM OF BLOOD PRESSURE WITH TYPES OF HEMODYNAMICS

V.K.Tashchuk, N.A.Turubarova-Leunova, P.R.Ivanchuk, T.S.Vovchok

Abstract. For the purpose of studying a correlation of the circadian rhythm of blood pressure with a type of hemodynamics 157 patients with acute myocardial infarction combined with arterial hypertension have been examined. All the patients have undergone a 24-hour monitoring of blood pressure and echocardiography. The basic parameters of monitoring have been evaluated, depending on the type of hemodynamics. A dependence among the average diurnal, average daily and average nocturnal readings of blood pressure and types of hemodynamics in patients with acute myocardial infarction has been established.

Key words: myocardial infarction, blood pressure, circadian rhythms, hemodynamics.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Buk. Med. Herald. - 2006. - Vol.10, №4.- P.171-173

Надійшла до редакції 16.06.2006 року

УДК 616.127-005.4-036.11-577.3

В.К.Ташук, Т.О.Глащук

ХРОНОБІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ РОЗВИТКУ ГОСТРОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ НА ФОНІ ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА: МОТИВАЦІЯ ЛЕТАЛЬНОСТІ

Кафедра кардіології, функціональної діагностики, ЛФК та спортивної медицини (зав. - проф. В.К.Ташук)
Буковинського державного медичного університету, м.Чернівці

Резюме. З метою визначення хронобіологічних детермінант розвитку летальності від гострої серцевої недостатності в розподілі форм гострого інфаркту міокарда за глибиною та ймовірністю ускладнень у циркадній мотивації обстежено 1023 пацієнти. Визначено хронобіологічно детерміновану залежність ймовірності

розвитку летальних ускладнень гострого інфаркту міокарда, яка зумовлена в тому числі часом і станом гемостазіологічних показників.

Ключові слова: гостра серцева недостатність, гострий інфаркт міокарда, летальність, хронобіологія.

Вступ. Визнання хронобіологічної мотивації більшості процесів життєдіяльності детермінує пошук нових підходів до діагностики і лікування хворих в умовах розвитку гострих коронарних катастроф. Підвищений інтерес дослідників до даної патології зумовлений збільшенням в Україні питомої ваги померлих від хвороб системи кровообігу за останні 10 років на 17,5% [1,3]. Серед існуючих етіопатогенетичних моментів хронобіологічна концепція розвитку ІХС безумовно є визнаною [2,4,5], гострий інфаркт міокарда (ГІМ) є дискретним проявом дестабілізації атерогенезу, а основними причинами смерті при ІХС в країнах Європи і США є гостра серцева недостатність (ГСН), тромбоемболія легеневої артерії, раптова серцева смерть [2].

Мета дослідження. Визначити хронобіологічні детермінанти розвитку летальності від ГСН у розподілі форм ГІМ за глибиною та ймовірністю ускладнень у циркадній мотивації.

Матеріал і методи. З 1023 пацієнтів, що надійшли в блок кардіореанімації по «швидкій допомозі» з діагнозом ГІМ, померло 159 (15,6%) осіб. Віковий та статевий склад померлих від ГІМ свідчив про наступний розподіл: 96 (60,3%) чоловіків і 63 (39,7%) жінки, середній вік яких коливався між $62,4 \pm 1,6$ та $68,9 \pm 1,8$ року відповідно ($p < 0,01$). Всім хворим проведено комплексне обстеження з урахуванням часу розвитку ангінозного нападу та клініко-функціональної діагностикою, що включала наступні методи – епідеміологічний – проспективне спостереження, загальноклінічний – детальний аналіз скарг, даних анамнезу, об'єктивне обстеження, лабораторні та інструментальні дослідження.

Результати дослідження та їх обговорення. Хронобіологічна детермінованість розвитку летального кінця ГСН при ГІМ свідчить про суттєву перевагу нічних епізодів (37,1% випадків) над ранковими (22,5%), денними (28,1%) і вечірніми (12,4%). Аналіз розвитку летальних ускладнень від ГІМ у тижневому розподілі показав, що ймовірність їх виникнення коливалась у діапазоні 8-22% випадків на день і була пов'язана з перевагою для п'ятниці (22,4%), понеділка (18,0%) і суботи (18,0%) при суттєвому зменшенні в чет-

вер (7,8%) і вівторок (9,0%). Хронобіологічний розподіл виникнення летальних ускладнень перебігу ГІМ протягом одного року для стандартизації розрахунковий та усереднений за весь етап спостереження і свідчив про найбільшу летальність для хворих на ГІМ у період грудня-січня (13,5-13,5% випадків), наближається до них квітень-травень (10,1-10,1%), жовтень; мінімальна ймовірність цих епізодів - липень-серпень-вересень (5,6-2,2-3,4%).

Подальший аналіз проведений у хворих на ГІМ, ускладнений ГСН стосовно хронобіологічно мотивованої летальності залежно від глибини некрозу і динаміки клініко-функціональних та лабораторних показників. Вивчення глибини ГІМ показало, що найбільша питома вага в летальності належала великовогнищевим формам (В/В) ГІМ (51,7% випадків), при зменшенні для трансмуральних (Т/М) процесів (39,3%) і мінімальній ймовірності для дрібновогнищевих (Д/В) інфарктів (9,0%). Слід зазначити, що особливих розбіжностей між Т/М та В/В ГІМ відповідно до розвитку летальності не визначено, тому логічним є їх поєднання у вигляді Q-форми ГІМ на відміну від Д/В ГІМ (не-Q-форма). Проведений аналіз свідчив, що для Т/М ГІМ найвищий рівень систолічного АТ ($150,0 \pm 5,8$ мм рт.ст.) реєструвався при летальному виході в інтервалі 6-12 год, найнижчий ($123,6 \pm 6,2$ мм рт.ст., $p < 0,01$) - для періоду смерті між 12-18 год. Рівень глюкози найвищий для періоду смерті 6-12 год ($23,2 \pm 3,8$ ммоль/л), найнижчий - для 12-18 годинного інтервалу ($7,6 \pm 0,7$ ммоль/л, $p < 0,001$). Протромбіновий індекс максимальний в інтервалі летальності 0-6 год ($78,8 \pm 4,0\%$) і мінімальний - для 18-24 год ($66,8 \pm 3,7\%$, $p < 0,05$), найбільші рівні гематокриту зафіксовані в період смерті 12-18 год ($46,0 \pm 2,6\%$), найменші - у 18-24 ($42,2 \pm 1,8\%$, $p > 0,2$), мінімальні значення фібриногену зафіксовані в інтервалі 6-12 год ($3,7 \pm 0,5$ г/л) у порівнянні з максимумом у 18-24-годинному інтервалі ($5,2 \pm 0,7$ г/л, $p > 0,05$). Аналіз динаміки рівнів ферментів свідчив, що максимальний рівень АСТ ($112,5 \pm 10,2$ Од/л) та КФК ($1102,5 \pm 108,1$ Од/л) у хворих, які померли в умовах розвитку летальних ускладнень ГІМ у період 18-24 год у порівнянні з інтервалом 6-12 год для

АСТ ($38,0 \pm 6,0$ Од/л, $p < 0,001$) і КФК ($210,4 \pm 60,2$ Од/л, $p < 0,001$). Розбіжності стосовно загального аналізу крові показують, що рівень лейкоцитів мінімальний у хворих на Т/М ГІМ, які померли в 0-6 год ($6,71 \pm 0,78$ на $10^{12}/л$) при максимальному показникові для інтервалу 12-18 год ($8,56 \pm 0,92$ на $10^{12}/л$, $p > 0,1$). Максимум ШЗЕ зафіксований для померлих о 18-24 год ($26,3 \pm 2,3$ мм/г) при мінімальному рівні у 12-18 год ($11,8 \pm 2,9$ мм/г, $p < 0,001$). Найбільший рівень лімфоцитів зафіксовано в період смерті від Т/М ГІМ в 0-6 год ($26,8 \pm 1,4\%$) при мінімальному - в 6-12 год ($12,0 \pm 1,7\%$, $p < 0,001$).

На відміну від Т/М ГІМ при Д/В ГІМ суттєвих коливань АТ залежно від хронобіологічно мотивованого летального наслідку не відмічено, у всіх хворих реєструвалася нормотензія. Коливання глюкози також не розбіжні в погодинному розподілі при Д/В ГІМ і смерті внаслідок його ускладнень. Максимальний рівень протромбінового індексу визначався для інтервалу летальності від Д/В ГІМ о 12-18 год ($65,8 \pm 3,9\%$) у порівнянні з максимальним о 18-24 год ($81,2 \pm 4,6\%$, $p < 0,02$). Найбільший рівень гематокриту зафіксовано для погодинного розподілу смерті о 18-24 год ($44,0 \pm 2,6\%$), мінімальний - для 12-18 год ($36,0 \pm 2,4\%$, $p < 0,02$). Найбільше зростання фібриногену відмічено в період смерті 12-18 год ($5,9 \pm 0,4$ г/л), найменше - о 18-24 год ($4,2 \pm 0,2$ г/л, $p < 0,001$). Стосовно рівнів ферментів підвищення максимальне в інтервалі летального кінця 12-18 год для КФК ($557,5 \pm 91,2$ Од/л) у порівнянні з ферментами в інших інтервалах доби, які менші втричі ($p < 0,001$) і подібними. Максимальний рівень лейкоцитів зафіксовано в період смерті о 12-18 год ($8,21 \pm 0,96$ на 10^{12} на л) при мінімальних - для інтервалу 18-24 год ($5,01 \pm 1,03$ на 10^{12} на л, $p < 0,02$). Найбільше зростання ШЗЕ зафіксовано для погодинного розподілу летальності о 12-18 год ($22,0 \pm 2,4$ мм/г), найменше - для 18-24 год ($9,2 \pm 2,8$ мм/г, $p < 0,001$). Максимум лімфоцитів визначався у 18-24-годинному інтервалі летальності від ускладнень Д/В ГІМ ($40,2 \pm 3,4\%$), мінімум - в 0-6 ($29,5 \pm 0,5\%$, $p < 0,001$). Отже, летальність для ГІМ у рамках проведеного дослідження становила 15,6%; погодинний розподіл

летальності свідчив про перевагу ранішніх годин. Аналіз імовірності змін у погодинному розподілі для Q-форми ГІМ свідчив, що збільшення в ранішні години летальності рівнів таких показників, як систолічний АТ, глюкоза, протромбіновий індекс, лімфоцити, і, навпаки, збільшення у вечірні години - фібриногену, ферментів, лейкоцитів, ШЗЕ. Серед показників, що вивчалися, найважливішу роль надається збільшенню АТ і частоти серцевих скорочень як факторів прогресивної редукції коронарного резерву, окрім того, суттєва роль надається зростанню в'язкості крові, зростанню рівня кортизолу, порушенням тканинного активатора плазміногена [5].

Висновок

Існує певна хронобіологічно детермінована залежність імовірності розвитку летальних ускладнень ГІМ, яка зумовлена в тому числі часом і станом гемостазіологічних показників.

Перспективи подальших досліджень. Не викликає жодних сумнівів необхідність продовження пошуку чинників ризику щодо розвитку та ускладнень ГІМ, що дасть змогу поліпшити його профілактику.

Література

1. Коваленко В.М. Кардіологія в Україні: вчора, сьогодні і в майбутньому // Укр. кардіол. ж. – 2003. – №2. – С.62-66.
2. Михайлов А.А. Ведение больных, перенесших инфаркт миокарда// Рус. мед. ж. – 2003. – Т. 11, № 2. – С.68-73.
3. Москаленко В.Ф., Коваленко В.М. Медико-соціальні аспекти артеріальної гіпертензії та ішемічної хвороби серця в Україні // Матер. об'єднаного пленуму правління Українського наукового товариства кардіологів та асоціації лікарів-інтерністів "Нові напрямки профілактики і лікування ішемічної хвороби серця та артеріальної гіпертензії".- 2001.- С.17-22.
4. Candell Riera J. Risk stratification after acute myocardial infarction // Rev. Esp. Cardiol. – 2003. – Vol.3, № 56. – P.303-313. 5. Muller J.E. Circadian variation and triggering of acute coronary events // Am. Heart J.- 1999.- Vol. 137, N4, p.2.- P. S1-S8.

CHRONOBIOLOGIC ASPECTS OF THE DEVELOPMENT OF ACUTE CARDIAC INSUFFICIENCY AGAINST A BACKGROUND OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION: MOTIVATION OF LETHALITY

V.K.Tashchuk, T.O.Ilashchuk

Abstract. 1023 patients have been examined for the purpose of defining chronobiological determinants of lethality development from acute cardiac insufficiency in the distribution of forms of acute myocardial infarction (AMI) based on the intensity and probability of complications as far as circadian motivation is concerned. A determinate dependence of the probability for the development of lethal complications of AMI stimulated by both time and the condition of the hemostasiologic parameters has been ascertained chronobiologically at that.

Key words: acute cardiac insufficiency failure, acute myocardial infarction, lethality, chronobiology.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №4.- P.174-175

Надійшла до редакції 1.06.2006 року

УДК 618.19-006.6:612.017]-019

І.В.Ташук, Р.В.Сенютович

ВПЛИВ ПОСТІЙНОЇ ТЕМРЯВИ НА АКТИВНІСТЬ РЕЗИДУАЛЬНИХ МАКРОФАГІВ У МИШЕЙ З АДЕНОКАРЦИНОМОЮ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ

Кафедра онкології, променевої діагностики та променевої терапії (зав. – проф. Р.В.Сенютович)
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

Резюме. Вивчено активність перитонеальних макрофагів у мишей з перещепленою аденокарциною грудної залози Ca755, які утримувалися за різних світлових режимів. Встановлено, що за умов постійної темряви збільшення активності резидуальних макрофагів

супроводжується підвищенням рівня Т-лімфоцитів у лімфовузлах, що свідчить про інтенсифікацію процесів кооперації імункомпетентних клітин.

Ключові слова: аденокарцинома, темрява, макрофаги, лімфоцити, мелатонін.

Вступ. Центральне місце в хронобіологічній організації, регулюванні циркадіанних ритмів та в процесі адаптації організму до змін зовнішнього середовища належить шишкоподібному тілу [5]. Фотоперіодична інформація надходить до центральної нервової системи через фоторецептори сітківки та надалі – до епіфіза мозку. Показано, що синтез мелатоніну, основного індоламіну епіфіза мозку, відбувається тільки за умови темряви і гальмується у світлу фазу доби [4]. Поряд із підвищенням рівня плазматичного та епіфізарного мелатоніну, у період темряви [8,9,12] відмічаються й інші ознаки активності залози: зростання частоти електричних розрядів пінеалоцитів, збільшення об'єму мітохондрій, ендоплазматичного ретикулума та апарату Гольджі [1]. Епіфіз здійснює антистресовий захист мозку та інших органів шляхом утворення мелатоніну та гормонів пептидної природи (епіталамін), які мають нейропротекторні, імуностимулювальні та онкостатичні властивості [10].

Мета роботи. Дослідити активність резидуальних макрофагів та визначити кількість тканинного пулу лімфоцитів у мишей із щепленою аденокарциною грудної залози Ca755 за умов постійної темряви та природного фотоперіоду.

Матеріал і методи. Дослідження виконані на мишах-самках лінії C57Bl із щепленою аденокарциною грудної залози Ca755 (маса тіла - 0,02 кг, розведення віварію ІЕПОР НАНУ ім. Р.Е.Кавецького). Вивчення показників імунної системи проведено на 14-ту добу після щеплення.

Мишей розподілено на дві дослідні групи, по п'ять тварин у кожній. Миші першої групи знаходилися в умовах природного фотоперіоду, другої - за умов постійної темряви. На 14-ту добу експерименту тварин забивали під ефірним наркозом методом декапітації та проводили забір тканин тимуса, селезінки та лімфовузлів (пахвинних - 4, пахових - 2, підколінних - 2, всього - 8). На торсійних терезах визначали абсолютну масу органів та розраховували показник відносної маси кожного з них (у% від маси тіла).

Органи розтирали в гомогенізаторі Поттера в живильному середовищі 199, яке містило 10% сироватку крові великої рогатої худоби. Клітини центрифугували при 1,5 тис. об/хв протягом 10 хв. Суспензію клітин, виділених із селезінки,

додатково обробляли 0,83% розчином NH_4Cl для лізису еритроцитів упродовж 6 хв, після чого тричі відмивали від NH_4Cl у середовищі 199 (1,5 тис. об/хв, 10 хв). Підрахунок кількості життєздатних лімфоцитів, вилучених із кожного органа, проводили за стандартною методикою, використовуючи суправітальне фарбування трипановим синім. Розраховували вміст клітин на 1 мг маси органа та відсоток життєздатних клітин.

Визначали субпопуляційний склад суспензій клітин із лімфатичних вузлів. Препарати для цитологічного дослідження готували із суспензій, які містили по $4-5 \cdot 10^6$ клітин/мл, за методом висушених краплин та фарбували за методом Штокінгера-Келльнера 1% розчином метиленового синього з подальшим диференціюванням у цитратному буфері Зеренсена (рН 4.96). Проводили мікроскопію 1000 клітин, підраховуючи Т- (макро-) та В- (мікронуклеолярні) лімфоцити, лімфобласти і великі лімфоцити, а також інші клітинні елементи [7].

Активність макрофагів визначали в НСТ-тесті. Останні вимивали на 14-ту добу з черевної порожнини за стандартним методом [11]. Готували суспензії клітин ($4 \cdot 10^6$ в мл) у живильному середовищі 199, яке містило 10% сироватку крові великої рогатої худоби, змішували рівні об'єми (по 0,1 мл) таких суспензій і розчину нітросинього тетразолію ("Chemapol", Чехія), інкубували проби 40 хв при 37°C та 20 хв при $20-21^\circ\text{C}$, клітини концентрували центрифугуванням. З осаду готували мазки, які фарбували за методом Романовського. У кожному мазку підраховували 100 макрофагів, диференціюючи їх на такі групи: 0 – клітини без гранул диформазану; 1 – 5-7 гранул у цитоплазмі; 2, 3 – гранули займали менше 30-50% цитоплазми відповідно; 4 – цитоплазма заповнена гранулами на 50-100%, ядро контуроване; 5 – ядро не контурується (100% заповненість гранулами). Цитохімічний показник активності (ЦПА) розраховували за формулою:

$$\frac{\sum av}{100}$$

де а – порядковий номер групи, в – кількість клітин у цій групі [2].

Для порівняння результатів, отриманих у тварин дослідної і контрольної груп, використовували індекси модуляції [6].

Таблиця 1

Показники абсолютної та відносної маси імунокомпетентних органів у тварин з аденокарциномою грудної залози ($x \pm Sx$)

Група	Тимус		Селезінка		Лімфовузли	
	мг	%	мг	%	мг	%
Природний фотоперіод, n=5	50,0±3,0	2,5±0,1	244,0±11,1	12,2±0,5	76,0±9,0	3,8±0,4
Постійна темрява, n=5	37,3±13,8	2,0±0,7	243,3±45,9	12,6±1,8	53,3±1,8 p<0,05	2,8±0,1 p<0,05

Примітки. p - ступінь вірогідності різниць показників у досліджуваних тварин; n - число спостережень

Таблиця 2

Показники загальної клітинності та клітинності на 1 мг маси імунокомпетентних органів ($x \pm Sx$)

Група	Тимус		Селезінка		Лімфовузли	
	абс.	на 1 мг маси	абс.	на 1 мг маси	абс.	на 1 мг маси
Природний фотоперіод, n=5	100,7±12,0	2,0±0,2	232,7±16,6	0,9±0,03	83,7±10,7	1,1±0,03
Постійна темрява, n=5	69,3±31,1	1,6±0,4	210,3±36,2	0,86±0,03	62,7±8,9	1,2±0,2

Примітка. n - число спостережень

Таблиця 3

Субпопуляційний склад лімфовузлів мишей лінії C₅₇Bl ($x \pm Sx$)

Група тварин	Відносний вміст, %:			
	T-лімфоцитів	B-лімфоцитів	Лімфобластів та великих лімфоцитів	Інші клітинні елементи
Природний фотоперіод, n=5	67,2±0,61	30,1±0,52	2,2±0,12	0,50±0,13
Постійна темрява, n=5	69,9±0,84 p<0,05	28,1±0,85	1,6±0,27	0,40±0,06

Примітка. P - ступінь вірогідності різниць показників у досліджуваних тварин; n - число спостережень

Таблиця 4

Кількість та показники активності макрофагів (в НСТ-тесті) мишей лінії C₅₇Bl ($x \pm Sx$)

Група	Кількість макрофагів, $\times 10^6$	Цитохімічний показник активності
Природний фотоперіод, n=5	5,5±0,6	8,0±0,6
Постійна темрява, n=5	5,2±0,9	14,0±0,2 p<0,05

Примітка. P - ступінь вірогідності різниць показників у досліджуваних тварин; n - число спостережень

Математичну обробку результатів проводили з використанням t-критерію Стьюдента на PC Pentium II за програмою "Biostat" [3].

Результати дослідження та їх обговорення.

Встановлено, що за умов постійної темряви показники абсолютної та відносної маси тимуса і селезінки вірогідних змін не зазнавали, тоді як абсолютна та відносна маса лімфовузлів зменшувалася (табл. 1).

Загальна та відносна клітинність тимуса, селезінки і лімфовузлів вірогідно не змінювалася (табл. 2).

У групі мишей, що знаходилися за умов постійної темряви, спостерігалось підвищення вмісту T-лімфоцитів у лімфовузлах (табл. 3). Вміст B-лімфоцитів, лімфобластів і великих лімфоцитів та інших клітинних елементів вірогідних змін не зазнавав.

Як видно з табл. 4, кількість макрофагів у мишей, які знаходилися за умов постійної темря-

ви, відповідала такій у тварин, що утримувалися в умовах природного фотоперіоду. Водночас цитохімічний показник активності макрофагів вірогідно вищий.

Це свідчить про активацію резидуальних макрофагів, які виконують антигенпрезентувальну функцію. Одночасне підвищення кількості T-лімфоцитів у периферичних лімфовузлах (тобто T-лімфоцитів, які активовані та беруть участь в імунній відповіді) вказує на інтенсифікацію процесів кооперації клітин в імунній відповіді. На нашу думку, фактором, що призводить до вищезазначених змін, може бути гормон шишкоподібного тіла – мелатонін, рівень у крові якого за умов постійної темряви, як відомо, зростає в десятки разів [4], а сам мелатонін виявляє онкостатичні та імуномодуляторні властивості [10].

Висновок

Утримання мишей лінії C₅₇Bl із підшкірно перещепленою аденокарциномою грудної залози

Ca755 в умовах постійної темряви призводить до підвищення активності резидуальних макрофагів та збільшує кількість Т-лімфоцитів у периферичних лімфатичних вузлах.

Література

1. Анисимов В.Н. Физиологические функции эпифиза (геронтологический аспект) // Рос. физиол. ж. им. И.М.Сеченова – 1997. - Т. 83, №8. - С. 1-13.
2. Войткевич В.А. Определение общей окислительно-восстановительной активности нейтрофилов с помощью гистохимического красителя нитросинего тетразолия // Лаб. дело. – 1977. – №3. – С. 147-148.
3. Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М: Практика, 1999. – 459 с.
4. Мещишен І.Ф., Пішак В.П., Заморський І.І. Мелатонін: обмін та механізм дії // Бук. мед. вісник. - 2001. - Т. 5, №2. - С. 3-15.
5. Пішак В.П. Клиническая анатомия шишковидного тела (эпифиза).- Черновцы, 1992.- 101 с.
6. Савцова З.Д., Ковбасюк С.А., Юдина О.Ю. и др. Морфофункциональные показатели некоторых иммунокомпетентных органов мышей // Радиобиология. – 1991. – Т. 31, Вып. 5. – С. 679-686.
7. Уманский Ю.А., Глузман Д.Ф., Юдин В.М. и др. Цитологическая идентификация Т- и В-лимфоцитов мышей // Докл. АН СССР. – 1975. – Т.221, №5. – С. 1193-1195.
8. Cassone V.M. Melatonin: Time in a bottle // Oxford Rev. Reprod. Biol. - 1990. - Vol. 12. - P. 319-367.
9. Lemaigre-Voreaux P. Melatonine et lumiere // LUX. - 1986. - № 139. - P. 183-197.
10. Panzer A., Viljoen M. The validity of melatonin as an oncostatic agent // J.Pineal Res. – 1997. – Vol.22, №4. – P.184-202.
11. Pereira J., Watanabe S., Bruera E. Infections in a palliative care unit // Suppor. Care Canc. – 1997. – Vol. 5, №2. – P. 153.
12. Slama-Scemama A., Noteborn H. P. J. M., de Moree A. et al. The effect of ovine pineal compounds prepared under red or green light on the activity of male rat anterior pituitaries in vitro // J. Neural Transmiss.- 1985.- Vol. 62, № 1-2.- P. 155-167.

INFLUENCE OF PERMANENT DARKNESS ON THE ACTIVITY OF RESIDUAL MACROPHAGES IN MICE WITH MAMMARY ADENOCARCINOMA

I.V.Tashchuk, R.V.Seniutovych

Abstract. The author has investigated the activity of peritoneal macrophages of mice, with inoculated mammary adenocarcinoma Ca755, which were kept under different light conditions. It has been established, that under conditions of permanent darkness, an increase of the activity of residual macrophages is accompanied by an increased level of T-lymphocytes in the lymph nodes, suggesting an intensification of the processes of cooperation of immunocompetent cells.

Key words: adenocarcinoma, darkness, macrophages, lymphocytes, melatonin.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №4.- P.176-178

Надійшла до редакції 12.06.2006 року

УДК 618.19-006.6-085.28:612.017.2

I.V.Ташчук, Р.В.Сенютович

ПРОВЕДЕННЯ НЕОАД'ЮВАНТНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ З МЕЛАТОНІНОМ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ МІСЦЕВО-ПОШИРЕНОГО РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Кафедра онкології, променевої діагностики та променевої терапії (зав. – проф. Р.В.Сенютович)
Буковинського державного медичного університету, м.Чернівці

Резюме. Неоад'ювантна поліхіміотерапія хворих на місцево-поширений рак молочної залози (МІПМЗ) за схемою: 1-14-й день – циклофосфан по 200 мг/м², 1-й і 8-й день – метотрексат по 40 мг/м², та 1-й і 8-й день – 5-фторурацил по 600 мг/м² (СМФ), призводить до глибокої імунологічної депресії організму, протектором якої може виступати призначення гормону шишкоподі-

бного тіла – мелатоніну (М) в 9.00, 15.00 та 20.00 по 3 мг per os (сукупна доза 9 мг на добу) протягом 14 днів хіміотерапії. Також при супутньому призначенні М підвищувалась ефективність та зменшувалась токсичність хіміотерапії.

Ключові слова: мелатонін, рак молочної залози, неоад'ювантна поліхіміотерапія.

Вступ. Рак молочної залози - найпоширеніший у світі злоякісний процес у жінок. Захворюваність на рак молочної залози (РМЗ) в Чернівецькій області складає 38,7 випадків на 100 тисяч жіночого населення. Незадовільні результати

хірургічного лікування стали основою для розробки комплексних методів лікування раку молочної залози. Неоад'ювантна хіміотерапія проводиться перед виконанням радикальної операції з метою девіталізації найбільш інвазивних пух-

линних клітин та зменшення маси пухлини [3,6]. Але проведення неoad'ювантної хіміотерапії обмежується, у зв'язку з наявністю токсичних ефектів та побічної дії. Вважається, що мелатонін, гормон шишкоподібного тіла, має антипроліферативні, антиоксидантні та імуностимулювальні властивості. Цих висновків дійшли після вивчення рівня М в онкохворих та призначення М у клінічних дослідженнях [2]. Висновком стало те, що його дійсно можна розглядати як фізіологічну протиракову речовину [4,5].

Мета дослідження. Зменшити токсичні наслідки та підвищити ефективність неoad'ювантної хіміотерапії у комплексному лікуванні МПРМЗ, шляхом призначення препарату мелатоніну.

Матеріал і методи. Обстежено 80 жінок (проведено аналіз об'єктивної регресії пухлини та токсичного впливу поліхіміотерапії, біохімічне та імунологічне обстеження крові хворих), які склали наступні групи: 1. - 20 здорових жінок; 2. - 30 хворих із щойно верифікованим діагнозом місцево-поширеного раку молочної залози $T_{3-4} N_{1-3} M_{0,3}$; - 15 хворих на МПРМЗ, які отримали хіміотерапію за схемою CMF (1-й-14-й день – циклофосфан по 200 мг/м^2 , 1-й і 8-й день – метотрексат по 40 мг/м^2 , та 1-й і 8-й день – 5-фторурацил по 600 мг/м^2); 4. - 15 хворих на МПРМЗ, яким проведений курс неoad'ювантної поліхіміотерапії за схемою CMF в комбінації з мелатоніном.

Мелатонін (М) призначався в дозі 3мг 3 рази на день per os, впродовж всього курсу лікування. Біохімічне (на біохімічному аналізаторі "Ultra905-KONE") та імунологічне дослідження крові, взятої у хворих на МПРМЗ одразу після закінчення курсу спецікування на базі Чернівецького обласного клінічного онкодиспансеру за період 1999-2001 років, проводилося на базі Чернівецького обласного діагностичного центру. Статистична обробка результатів дослідження здійснювалась загальноновизнаними методами варіаційної статистики із застосуванням критерію вірогідності відмінностей Стьюдента за спеціальними програмами [1].

Результати дослідження та їх обговорення. Оцінка ефективності проведеного лікування проводилася на підставі даних клінічного обстеження хворих через 1 місяць після закінчення курсу поліхіміотерапії (ПХТ). Отримані дані наведені в таблиці 1.

Отримані дані показують підвищення частоти повної та часткової ремісії в 4-й групі хворих, в порівнянні із 3-ю групою (з 20% до 33% та з 46% до 53% відповідно). Привертає увагу відсутність прогресування пухлини в групі хворих із супутнім призначенням М та зменшення випадків частоти регресії пухлини менш ніж на 50% у групі хворих, що отримували мелатонін.

Отримані дані про середні показники рівня лейкоцитів крові у хворих, яким проведено поліхіміотерапію з та без комбінації з мелатоніном, показали виражену тенденцію щодо підвищення рівня лейкоцитів впродовж всього курсу лікуван-

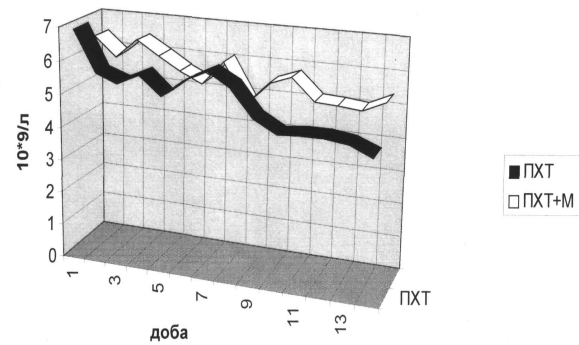


Рис. Динаміка показників рівня лейкоцитів крові

ня у групі хворих, які отримували спецікування в комбінації з М, (рис.).

Аналіз загального стану хворих під час спеціального лікування за шкалою ВООЗ засвідчив, що під час проведення поліхіміотерапії без комбінації з мелатоніном загальний стан пацієнтів погіршувався та сягав 1-го ступеня (40%, 6/15) та 2-го ступеня токсичності (60%, 9/15), коли після супутнього призначення М зовсім не змінювався (33%, 5/15) або був на рівні 1-го ступеня погіршення самопочуття (67%, 10/15). Наявність диспептичних явищ у 3-й групі хворих була наступною: відсутні в 1-му випадку (6,7%, 1/15), 1-й ступінь у 4 хворих (26,7%, 4/15), 2-й ступінь у 8 осіб (53,3%, 8/15) та 3-го ступеня в однієї пацієнтки (6,7%, 1/15). У хворих на РМЗ із супутнім призначенням мелатоніну була наступна картина: відсутні диспептичні явища у 5 хворих (33%, 5/15), 1-сту-пінь токсичності у 10 осіб (67%, 10/15), 2-й та 3-й ступінь – не спостерігалися.

Після обробки даних біохімічного дослідження крові в 4 обстежених груп (табл. 2) виявлено вірогідне підвищення АЛАТ, АСАТ та лужної фосфатази в групі хворих на РМЗ, порівняно зі здоровими жінками, що вказує на підвищення деструкції клітинної стінки та вихід вказаних ферментів у плазму крові. Останнє має тенденцію до підсилення у хворих на РМЗ, які отримували поліхіміотерапію. Зазначені зміни зменшуються з призначенням хворим на РМЗ мелатоніну під час спецікування. Цей факт можна пояснити тим, що мелатонін зменшує токсичний вплив хіміопрепаратів та пухлинних токсинів на клітинну стінку чи підвищує резистентність клітинної мембрани до впливу останніх.

Імунологічні результати (табл.3) свідчать про наявність вираженої депресії клітинної ланки імунітету у хворих на РМЗ, порівняно з контрольною групою здорових жінок. Про останнє свідчить вірогідне зниження рівня Т-лімфоцитів та Т-хелперів, тенденція до зниження фагоцитарної активності та фагоцитарного числа, вірогідне зниження функціональної активності фагоцитів (спонтанний НСТ-тест). На фоні депресії клітинної ланки імунітету наявна активація гуморальної ланки імунної відповіді: вірогідне підвищення рівня Ig A, ЦІК та зменшення титру комплекменту, що є наслідком його активної участі в реакції

Таблиця 1

Оцінка ефективності лікування в групах 3 та 4

Групи хворих	Повна ремісія	Часткова ремісія	Без змін	Прогресування
3 (ПХТ)	3 (20%)	7 (46%)	4 (27%)	1 (7%)
4 (ПХТ+М)	5 (33%)	8 (53%)	2 (13%)	-

Таблиця 2

Біохімічні показники крові у обстежених жінок (M±m)

Показник	Одиниці виміру	Здорові жінки	Хворі на рак молочної залози	Хворі на рак молочної залози, що отримали курс хіміотерапії	Хворі на рак молочної залози, що отримали курс хіміотерапії з мелатоніном
Білірубін (заг.)	мкмоль/л	15,43±0,52	13,13±0,93*	11,76±1,25	14,73±1,604
Білірубін (прямий)	мкмоль/л	4,12±0,17	3,83±0,31	3,86±0,31	3,88±0,26
Глюкоза	ммоль/л	5,25±0,12	6,54±0,47*	6,08±0,33	6,07±0,36
Холестерин	ммоль/л	5,29±0,23	5,71±0,17	4,13±0,36**	4,55±0,24
Тригліцериди	ммоль/л	0,86±0,09	1,41±0,18*	1,58±0,34	1,32±0,18
Сечова кислота	мкмоль/л	228,9±14,88	195±10,65	159,8±16,66	212,7±17,94***
АЛАТ	Ед/л	14,8±0,89	22,8±2,74*	29,06±3,17	23,27±3,82
АСАТ	Ед/л	15,45±0,97	25,77±3,37*	30,44±4,35	21,4±3,16
Альбумін	Г/л	43,85±0,69	39,97±1,04*	41,56±1,53	38,53±0,94
Заг. білок	Г/л	73,95±0,79	74,13±1,33	75,75±1,97	73,47±2,07
Сечовина	ммоль/л	5,89±0,21	5,53±0,27	5,59±0,38	5,83±0,57
ЛДГ (заг.)	Ед/л	269±9,05	286,6±13,22	300,8±19,34	330,9±25,74
Лужна фосфатаза	Ед/л	132,9±9,90	162,3±10,44*	155±27,15	139,7±14,74
ГГТП	Ед/л	14,75±1,22	27,73±12,11	36,56±14,57	32,4±15,28
Залізо	мкмоль/л	18,51±0,92	17,27±1,29	20,62±2,00	19,99±1,86
Неорг. фосфор	ммоль/л	1±0,05	0,96±0,09	1,06±0,13	0,91±0,104

Примітка. * - відмінності є достовірними в порівнянні із групою здорових жінок (p<0.05); ** - відмінності є достовірними в порівнянні із групою хворих на РМЗ (p<0.05); *** - відмінності є достовірними в порівнянні із групою хворих на РМЗ+М (p<0.05)

Таблиця 3

Імунологічні показники крові у обстежених жінок (M±m)

Показники	Одиниці виміру	Здорові жінки	Хворі на рак молочної залози	Хворі на рак молочної залози, що отримали курс хіміотерапії	Хворі на рак молочної залози, що отримали курс хіміотерапії з мелатоніном
Т-лімфоцити	%	45,15±0,57	37,23±1,56*	30,88±2,5**	40,33±2,76***
Т-лімфоцити (активні)	%	24,55±0,75	24,33±1,35	28,38±2,14	27,27±2,44
Ts	%	18,15±0,41	16,6±1,006	15,94±1,35	17,6±1,66
Th	%	26,95±0,69	21,1±1,18*	19,34±1,19	22,73±1,01***
Th/Ts	Од.	1,54±0,04	1,43±0,15	1,24±0,20	1,43±0,22
В-лімфоцити	%	27,1±0,43	26,63±1,31	30,12±1,82	26,07±1,46
Ig A	Г/л	3,57±0,07	4,15±0,17*	4,04±0,26	4,19±0,28
Ig M	Г/л	1,075±0,035	1,24±0,08	1,27±0,11	1,19±0,104
Ig G	Г/л	17,4±0,29	18,9±0,71	18,5±0,90	19,07±0,64
Фагоцитарна активність	%	65,5±1,075	64,07±0,64	66,25±1,02	63,13±0,66***
Фагоцитарне число	Од.	4,78±0,08	4,35±0,06*	4,01±0,14**	4,37±0,096***
НСТ-тест (спонтан.)	Од.	15,4±0,65	10,07±0,39*	9,94±0,65	10,07±0,73
ЦІК	Од.	93,15±2,20	178,7±16,29 ¹	159,6±14,18	133,7±12,79
Титр нормальних антитіл	Од.	1:18,4±1,31	1:42,47±7,19*	1:25±4,31**	1:30,4±4,95
Титр комплементу	Од.	0,072±0,002	0,053±0,004*	0,048±0,005	0,074±0,014

Примітка. * - відмінності є достовірними в порівнянні із групою здорових жінок (p<0.05); ** - відмінності є достовірними в порівнянні із групою хворих на РМЗ (p<0.05); *** - відмінності є достовірними в порівнянні із групою хворих на РМЗ+М (p<0.05)

антиген-антитіло. Додатковим доказом потенційної активної здатності гуморального імунітету в 2-ї групи хворих є вірогідне підвищення титру нормальних антитіл.

Після проведення першого курсу поліхіміотерапії за схемою CMF, вказані порушення значно поглиблюються, причому вірогідно зменшився рівень Т-лімфоцитів, наявні тенденції до зниження рівня Т-хелперів та Т-супресорів, Ig A та Ig G, ЦІК, фагоцитарного числа та спонтанного НСТ-тесту на фоні зростання фагоцитарної активності.

Дані, отримані після проведення першого курсу ПХТ за схемою CMF з призначенням мелатоніну, показали позитивний (стимулювальний) вплив мелатоніну на клітинну ланку імунітету: вірогідне підвищення рівня Т-лімфоцитів, зростання показника Т-хелперів та нівелювання тенденції до зниження імунорегуляторного індексу (депресія якого спостерігалась у групах 2 та 3); гуморального імунітету - виникає тенденція до підвищення рівня Ig A та Ig G. Останнє відбувається на фоні модуляторного впливу мелатоніну на фагоцитарну ланку клітинного імунітету: зростання фагоцитарного числа та спонтанного НСТ-тесту на фоні зниження фагоцитарної активності.

Висновки

1. Призначення гормону шишкоподібного тіла – мелатоніну, протягом проведення курсу хіміотерапії, призводить до підсилення регресії пухлини, зниження частоти побічних наслідків хіміотерапії, покращує суб'єктивне перенесення хворими курсу лікування.

2. Імунодепресія в онкологічних хворих, що поглиблюється після хіміотерапевтичного лікування, нівелюється після призначення хіміотерапії з мелатоніном та проявляється в імуномодулювальному ефекті мелатоніну на клітинну ланку імунітету та неспецифічну резистентність організму.

Література

1. Ашмарин И.П. Быстрые методы статистической обработки и планирование экспериментов. Изд. 2-е, испр. - Л.: Изд-во Ленингр. ун-та, 1975. – 78 с.
2. Тащук І.В., Сенютович Р.В. Мелатонін та злоякісний ріст // Бук. мед. вісник.- 2001.- Т. 2, – С. 220-225;
3. Kuerer H.M., Sahin A.A., Hunt K.K. et al. Incidence and impact of documented eradication of breast cancer axillary lymphnode metastases before surgery in patients treated with neoadjuvant chemotherapy // Ann. Surg.-1999.- Vol. 230, №7. – P.72-78.
4. Panzer A., Viljoen M. The validity of melatonin as an oncostatic agent // J. Pineal Res. – 1997. – Vol.22, №4. – P.184-202.
5. Bubenik G.A., Blask D.E., Brown G.M., et al. Prospects of the clinical utilization of melatonin // Biol. Signals Recept. – 1998. – Vol. 7, №4. – P.195-219.
6. Gradishar W.J. Recently initiated studies: neoadjuvant treatments in the next century // Semin. Oncol.- 1999.- Vol 26, №2.- P. 26-29.

NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY WITH MELATONIN IN THE TREATMENT OF LOCALLY-ADVANCED BREAST CANCER

I.V.Tashchuk, R.V.Seniutovych

Abstract. Neoadjuvant polychemotherapy of patients with locally advanced breast cancer (LABC) according to the CMF regimen : days 1-14 – cyclophosphan: 200mg/m², days 1 and 8 – methotrexate 40mg/m² and 5-fluoracil 600mg/m², (CMF) brings about deep immunologic depression of the organism whose protector may be a prescription of the pineal body hormone – melatonin(M): 3mg per os at 9.00, 15.00 and 20.00 (the total dose 9 mg per diem) during 14 days of chemotherapy. The efficacy of chemotherapy also increased and its toxicity reduced upon an accompanying prescription of M.

Key words: melatonin, breast cancer, neoadjuvant polychemotherapy.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №4.- P.178-181

Надійшла до редакції 13.05.2006 року

УДК 612.014.447:612.826

*О.В.Ткачук, В.П.Пішак, В.Ф.Мислицький, С.С.Ткачук***РОЛЬ МЕЛАТОНІНУ В РЕАЛІЗАЦІЇ ВПЛИВУ ГЕСТАЦІЙНОГО СТРЕСУ НА ОКРЕМІ НЕЙРОЕНДОКРИННІ ПОКАЗНИКИ В САМЦІВ-НАЩАДКІВ**Кафедра медичної біології, генетики та гістології (зав. - чл.-кор. АПН України, проф. В.П.Пішак)
Кафедра фізіології (зав. – проф. С.С.Ткачук) Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

Резюме. Досліджено довготривалі ефекти гестаційного стресу на окремі нейроендокринні показники в нащадків. Показано, що пренатальний стрес у самців щурів модифікує вплив мелатоніну на секрецію глюко-

кортикоїдів і пролактину та взаємодію мелатоніну з β -ендорфіном гіпоталамуса.

Ключові слова: пренатальний стрес, мелатонін, глюкокортикоїди, пролактин, β -ендорфін.

Накопичені упродовж останніх десятиліть дані не залишають сумнівів щодо патогенної ролі пренатально діючих несприятливих чинників у розвитку не лише перинатальних, але й довготривалих порушень різних видів поведінки, репродуктивних, адаптивних процесів, імунологічного захисту організму [6,7,9,10]. Цей симптомокомплекс у нащадків, матері яких зазнали стресогенних впливів під час вагітності, дістав назву синдрому пренатального стресу [8,11]. Зрозуміло, що пошуки дієвих засобів профілактики цієї патології потребують знання її патогенезу.

Антистресорні та адаптогенні властивості мелатоніну в дорослому організмі безперечні [1-3,5], проте надлишковий рівень гормону в перинатальному періоді онтогенезу може мати пошкодjuвальний вплив на соматичний розвиток та нейроендокринну систему плодів і новонароджених [4,13]. Враховуючи проникність гормону через фетоплацентарний бар'єр можна припустити, що гестаційний стрес, провокуючи активацію секреції мелатоніну в самок, може впливати на гормон-медіаторний імпринтинг нащадків, однак це припущення потребує експериментального підтвердження.

Мета дослідження. Дослідити вплив мелатоніну на окремі ендокринні та нейропептидні показники стрес-реактивності в самців із синдромом пренатального стресу

Матеріал і методи. Синдром пренатального стресу в самців щурів моделювали шляхом щоденної одногодинної іммобілізації їх матерів під час останньої третини вагітності [6]. Мелатонін ("Sigma", США) вводили інтраперитонеально о 6-й год ранку в дозі 0,1 мг/кг маси тіла за 1 год до іммобілізації [1]. Контрольним тваринам вводили 0,1%-й етанол (розчинник). Радіоімунним методом у гомогенатах об'єднаних наважок перегородки мозку та медіобазального гіпоталамуса визначали вміст β -ендорфіну (пмоль на 1 г тканини, "Inc Star", США), у плазмі крові - рівень сумарних глюкокортикоїдів (нмоль/л плазми) та пролактину (мкг/л плазми) ("ИБОХ", Білорусь). Структури мозку забирали, зіставляючи з атласом стереотаксичних координат [14]. Статистичну обробку проводили за t-критерієм Стьюдента.

Експериментальні дослідження та евтаназія тварин проводилися згідно ухвали Першого національного конгресу з біоетики (Київ, 2000).

Результати дослідження та їх обговорення. У контрольних щурів, яких іммобілізували через одну год після уведення мелатоніну, рівень глюкокортикоїдів значно нижчий, ніж після іммобілізації на тлі уведення розчинника (табл. 1). Це свідчить про обмеження мелатоніном основного прояву стрес-реакції - активації гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи (ГГАС). Постіммобілізаційний рівень пролактину на тлі мелатоніну, навпаки, перевищує показники в щурів після іммобілізації та уведення етанолу.

Конститутивний вміст глюкокортикоїдів у плазмі крові самців із синдромом пренатального стресу не відрізнявся від аналогічного показника в контрольних тварин. Розчинник та іммобілізація також спричиняли зростання вмісту глюкокортикоїдів у плазмі, однак воно менш суттєве, ніж в інтактних тварин, що узгоджується з даними про гіпореактивність ГГАС у пренатально стресованих щурів [6,7,12]. Передстресорне уведення мелатоніну тваринам дослідної групи не запобігає постіммобілізаційних змін сумарних глюкокортикоїдів, що свідчить про втрату гормоном здатності модулювати активовані стресом гіпоталамо-гіпофізарно-адреналові механізми.

У пренатально стресованих самців конститутивний вміст пролактину вищий, ніж у контрольних, реакція на ін'єкцію етанолу чи іммобілізацію спричиняє зростання вмісту гормону, також більш вагоме в дослідній групі. У плазмі крові контрольних щурів, яким за годину до іммобілізації вводили мелатонін, рівень пролактину виявляється значно вищим, ніж після іммобілізації та уведення етанолу. Передстресова ж ін'єкція мелатоніну дослідним самцям не впливає на рівень пролактину, який мав місце після їх іммобілізації з попереднім уведенням розчинника.

У здійсненні антистресорного захисту організму важлива роль належить взаємодії опіюїдних пептидів із мелатоніном. Вважають, що саме опіюїдним пептидам належить основна роль у забезпеченні зв'язків нейроендокринної системи та епіфіза [15].

Нами встановлено, що доіммобілізаційне уведення етанолу не вплинуло на вміст β -ендорфіну в преоптичній ділянці та медіобазальному гіпоталамусі контрольних тварин, а ін'єкція мелатоніну спричинила приріст опіюїду в обох досліджених структурах (табл.2). Це свід-

Таблиця 1

Вплив мелатоніну на стрес-індуковані рівні сумарних глюкокортикоїдів і пролактину у плазмі крові щурів (M±m; n=8)

Група спостереження	Сумарні глюкокортикоїди (нмоль/л)		Пролактин (мкг/л)	
	Інтактні	Пренатально стресовані	Інтактні	Пренатально стресовані
Контроль	15,14±0,96	14,42±1,10 ^a	4,15±0,37	5,40±0,49 ^a
Етанол	26,18±0,82 ^b	20,83±0,40 ^{ab}	12,59±0,35 ^b	18,17±0,54 ^{ab}
Імобілізація та уведення етанолу	63,28±4,47 ^c	33,75±0,59 ^{ac}	28,69±0,78 ^c	36,13±0,58 ^{ac}
Імобілізація та уведення мелатоніну	40,28±0,77 ^d	32,36±1,20 ^{ad}	47,04±1,0 ^d	34,81±0,72 ^{ad}

Примітка. а - вірогідність різниці досліджуваних показників між відповідними групами інтактних та пренатально стресованих тварин; вірогідність змін стосовно показників у: b - контрольних тварин; c - контрольних тварин після уведення етанолу; d - контрольних тварин після комбінованого впливу уведення етанолу та імобілізації. У решті випадків зміни невірогідні

Таблиця 2

Вплив мелатоніну на постімобілізаційний вміст β-ендорфіну в структурах гіпоталамуса (M±m, n=5)

Група спостереження	Характер впливу	Вміст β-ендорфіну (пмоль/г тканини)	
		Преоптична ділянка	Медіобазальний гіпоталамус
Контроль	Інтактні	4,77±0,265	4,78±0,264
	Імобілізаційний стрес	5,59±0,17 ^a	5,87±0,33 ^a
	Етанол та імобілізаційний стрес	5,92±0,15	6,41±0,32
	Мелатонін та імобілізаційний стрес	6,89±0,25 ^{bc}	7,22±0,21 ^{bc}
Пренатальний стрес	Пренатально стресовані	3,58±0,23 ^a	7,71±0,24 ^a
	Імобілізаційний стрес	5,06±0,20 ^d	8,19±0,23
	Етанол та імобілізаційний стрес	5,62±0,41	8,46±0,52
	Мелатонін та імобілізаційний стрес	3,80±0,23 ^{ef}	8,79±0,47

Примітка. вірогідність змін щодо: а - інтактних тварин; b - імобілізації контрольних тварин; c - комбінованого впливу уведення етанолу та імобілізації контрольних; d - пренатально стресованих; e - імобілізації пренатально стресованих; f - комбінованого впливу уведення етанолу та імобілізації пренатально стресованих щурів

чить, що гормон стимулює стрес-індуковану відповідь β-ендорфінергічної системи гіпоталамуса.

Пренатальний стрес спричиняє порушення взаємодії мелатоніну та β-ендорфіну гіпоталамуса під час стрес-реакції - на відміну від інтактних тварин, попереднє уведення мелатоніну дослідним щурам не вплинуло на стрес-індукований вміст опію в медіобазальному гіпоталамусі, а в преоптичній ділянці реакція на стрес протилежна тій, що мала місце в контролі.

Висновок

У самців-щурів із синдромом пренатального стресу мелатонін втрачає модулювальний вплив на стрес-індукований рівень глюкокортикоїдів і пролактину в плазмі крові та стимулювальний - на рівень β-ендорфіну в гіпоталамусі.

Перспективи подальших досліджень.

Отримані результати свідчать про необхідність пошуків механізмів пошкоджувальних впливів мелатоніну в перинатальному періоді онтогенезу.

Література

1. Арушанян Э.Б., Арушанян Л.Г. Эпифизарный мелатонин как антистрессорный агент // Эксперим. и клин. фармакол. - 1997. - Т.60, №6. — С.71-77.
2. Арушанян Э.Б., Бейер Э.В. Супрахиазматические ядра гипоталамуса и организация суточного периода // Хронобиология и хрономедицина. - М.: "Триада - X", 2000. - С. 50-64.
3. Бондаренко Л.О., Сомова О.В., Овсянников С.С. та ін. Вплив мелатоніну на ліпідний обмін, перекисне окислення ліпідів та систему антиоксидантного захисту // Ендокринологія. - 1999. - Т.4, №2. - С.208.
4. Гудошников В.И., Федотов В.П. Повышенная чувствительность гипофизарных клеток неонатальных крысят к бромкриптину и мелатонину // Бюл.эксп. биол. и мед. - 1993.- Т.65, №2.- С. 197-199.
5. Пішак В.П. Шишкоподібне тіло і біохімічні основи адаптації. - Чернівці: БДМА, 2003. - 152 с.
6. Резников А.Г., Носенко Н.Д., Тарасенко Л.В. и др. Ранние и отдаленные нейроэндокринные эффекты пренатального стресса у самцов и самок крыс // Пробл. эндокринологии. - 2000 - № 1. - С. 30-34.
7. Резников А.Г., Пишак В.П., Носенко Н.Д., Ткачук С.С., Мыслицкий В.Ф. Пренатальный стресс и нейроэндокринная патология. - Черновцы: Медакадемия, 2004.- 351 с.

8. Резніков О.Г. Механізми розвитку функціональної патології репродукції та адаптації в ранньому онтогенезі // Журн. АМН України, - 1998. - Т.4, №2. - С.216-233.
9. Ткачук О.В. Особливості реагування β -ендорфінергічної системи мозку на тимчасові пептиди в самців з пренатальним стрес-синдромом // Бук. мед. вісник. - 2003. - Т.7, №1-2. - С.147-149.
10. Ткачук О.В., Мислицький В.Ф., Данилюк А.В., Злотар О.В. Особливості функціональної взаємодії гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної системи й пролактину з вилочковою залозою в самців щурів з синдромом пренатального стресу // Бук. мед. вісник. - 2004. - Т.8, №3-4. - С. 288-290.
11. Ткачук С.С., Пішак В.П., Мислицький В.Ф. Синдром пренатального стресу: прояви та механізми розвитку // Бук. мед. вісник. - 1999. - Т.3, №2. - С. 12-24.
12. Ткачук С.С., Пішак В.П., Мислицький В.Ф. Структурно-функціональна дезінтеграція стресреалізуючої та стреслімітуючої систем мозку як прояв модифікації гормон-медіаторного імпринтингу у самців щурів із синдромом пренатального стресу // Журн. АМН України. - 2003. - Т.9, № 1. - С. 130-140.
13. Chan W.Y., Ng T.B. Changes induced by pineal indoles in postimplantation mouse embryos // Gen. Pharmacel. - 1995. - Vol.26, №5. - P. 1113-1118.
14. König 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. - 162p.
15. Misztal T., Romanowicz K., Barcikowski B. Effects of melatonin infused into the III-ventricle on prolactin, beta-endorphin and luteotropin secretion in ewes during the different stages of the reproductive-cycle // Acta Neurobiol. Exp. - 1996. - Vol.56, №3. - P. 769-778.

THE ROLE OF MELATONIN IN REALIZING THE INFLUENCE OF GESTATION STRESS ON SOME NEUROENDOCRINE PARAMETERS OF MALE-POSTERITY

O.V.Tkachuk, V.P.Pishak, V.F.Myslyts'ky, S.S.Tkachuk

Abstract. The long-term effects of gestation stress on individual neuroendocrine parameters of posterity have been investigated. Prenatal stress in male rats has been shown to modify the melatonin effect on the secretion of glucocorticoids and prolactin and the interaction of melatonin with the hypothalamic β -endorphin.

Key words: prenatal stress, melatonin, glucocorticoids, prolactin, β -endorphin.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Buk. Med. Herald. - 2006. - Vol.10, №4. - P.182-184

Надійшла до редакції 18.05.2006 року

УДК 618.146-006-08

Н.В.Тюсва

РЕЗУЛЬТАТИ ЗАСТОСУВАННЯ ХРОНОКОРЕКЦІЇ У ХВОРИХ НА МІСЦЕВОПОШИРЕНИЙ РАК ШИЙКИ МАТКИ, ЩО ОТРИМУЮТЬ ПОЄДНАНУ ПРОМЕНЕВУ ТЕРАПІЮ НА ТЛІ ЦИТОСТАТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ

Кафедра онкології, променевої діагностики і терапії з курсом радіаційної медицини (зав. - проф. С.Г.Бугайцов)
Одеського державного медичного університету

Резюме. Хронокорекція поєднаної променевої терапії дозволяє уникнути зростання частоти ранніх променевих ушкоджень та загальнотоксичних проявів, що позитивно впливає на якість життя жінок, хворих на рак шийки матки.

Ключові слова: рак шийки матки, хронокорекція, променева терапія.

Вступ. Однією з причин недостатньої ефективності променевого лікування поширених форм раку шийки матки (РШМ) є низька радіочутливість пухлин. Одним із засобів її подолання є використання цитостатичних препаратів, зокрема 5-фторурацилу (5-ФУ), як радіомодифікаторів [5]. Наслідками інтенсифікації лікування є підвищення не тільки уразливості пухлини, а й ушкоджувальної дії на нормальні тканини, що потребує застосування додаткових засобів. Водночас

існують дані, що як здоровим тканинам, так і пухлинам притаманні циркадіанні зміни чутливості до впливу хіміопрепаратів та радіотерапії [2,4]. Згідно з цими даними, уразливість пухлини і толерантність критичних органів до впливу 5-фторурацилу є максимальною в нічний і ранній ранковий період. Найбільша толерантність здорових тканин до впливу променевої терапії також припадає на ранкові години. Збіг цих періодів дозволив нам розробити і впровадити в клінічну

практику метод лікування раку шийки матки, який передбачає внутрішньовенне болюсне уведення 5-ФУ о 6³⁰-7⁰⁰ год. ранку, з наступним опроміненням о 7⁰⁰-7³⁰ год. На дану методику отримано Патент України.

Більш ефективним, ніж болюсне, є тривале уведення 5-ФУ, що доведено рядом авторів [8]. Поряд з цим багатогодинні інфузії 5-ФУ пов'язані з певними незручностями для хворих та персоналу, підвищеним ризиком інфекційних ускладнень [6]. Одним із шляхів вирішення даної проблеми є використання сучасного перорального цитостатика Кселоду (капецитабіну), що імітує пролонговані інфузії 5-ФУ внаслідок селективної генерації в пухлині, за високого рівня безпеки [1]. Але частота побічних реакцій на лікування при застосуванні капецитабіну вища, ніж при ізольованій променевої терапії, що спонукає до пошуку шляхів оптимізації лікування.

Мета роботи. Підвищити ефективність лікування та зменшити частоту побічних реакцій при одночасному призначенні похідних фторурацилу та поєднаної променевої терапії (ППТ) хворим на поширені форми раку шийки матки шляхом хронікорекції лікувального впливу.

Матеріал і методи. Обстежено 70 жінок, хворих на рак шийки матки стадії ПБ-III. Основну групу склали 16 пацієток, що одночасно з ППТ приймали терапію Кселода. У групу порівняння увійшли 24 хворі, які на фоні ППТ отримували 5-ФУ. До контрольної групи увійшли 30 пацієток, яким проводили лише ППТ. Середній вік складав 47,7±2,6 року в пацієток контрольної групи, 43,2±2,3 року в основній групі та 46,3±2,3 року в групі порівняння (Рк.-осн.>0,05; Рк.-пор.>0,05; Рпор.-осн.>0,05). Групи також вірогідно не відрізнялися за індексом маси тіла, наявністю супутньої патології. При морфологічному дослідженні у всіх пацієток виявлявся плоскоклітинний рак шийки матки різного ступеня. За варіантами розповсюдження пухлини групи вірогідно не відрізнялися, переважно траплялися змішані - в 11 (68,8%) випадках - в основній, 15 (62,5%) - у групі порівняння та 21 (70%) - у контрольній.

Жінки всіх груп отримували ППТ: на першому етапі ТГТ на малий таз зустрічними полями, РОД 2Гр, СОД 30Гр на тт.ОАВ, через 2,5-3 тижні на другому етапі ТГТ з 4 полів або в рухомому режимі до СОД 45-48Гр в т.В, та брахітерапія, РОД 7-8Гр, СОД 40-49 Гр на т.А.

Жінки основної групи приймали Кселод з розрахунку 300 мг/м² двічі на добу: вранці через 30 хвилин після сніданку і через 12 год. Пацієнтки групи порівняння отримували 5-ФУ 250 мг внутрішньовенно болюсно за 30 хвилин до опромінення. В основній групі та групі порівняння ППТ проводили в ранкові години, з 7-ї до 10-ї год. У контрольній групі час опромінення чітко не визначався і коливався від від 9-ї до 14-ї години. В дослідженні використані загальноклінічні, лабораторні методи, УЗД (волюметрія), комп'ютерна томографія. Ускладнення оцінювали за класифікацією гострих радіаційних ушкоджень Радіотерапевтичної онкологічної групи спільно з Європейською організацією з дослідження та лікування раку RTOG/EORC [7].

Результати дослідження та їх обговорення.

До початку лікування об'єм первинної пухлини в групах вірогідно не відрізнявся і становив: у жінок, що підлягали ППТ - 108,1±2,1 см³, у групі пацієток, що отримували ППТ на фоні прийому 5-ФУ - 112±1,9 і 105,3±2,3 см³ у хворих, яким призначена ППТ з використанням Кселоду. Після першого етапу лікування в контрольній групі об'єм пухлини зменшувався в середньому на 24,5%, у групі порівняння - на 45,8%, в основній групі цей показник становив 54,3% (Рк.-осн.<0,05; Рк.-пор.<0,05; Рпор.-осн.>0,05). Після завершення повного курсу лікування в групах отримано наступний ефект: у контролі повна ремісія за класифікацією ВООЗ [3] відмічена в 7 (23,3%) випадках, часткова - у 18 (60,0%), і в 5 (16,7%) спостереженнях виявлено стабілізацію процесу. У пацієток, які отримували 5-ФУ, повна регресія пухлини зареєстрована в 11 (45,8%) випадках, при застосуванні терапії Кселоду - у 10 (62,5%), в інших спостереженнях результат розцінено як часткову ремісію (Рк.-осн.<0,05; Рк.-пор.<0,05; Рпор.-осн.>0,05).

Частота ранніх променевих ушкоджень та загальнотоксичних проявів у досліджуваних групах вірогідно не відрізнялась (табл.). За виникненням побічних реакцій їх виразність не перевищувала I-II ступені тяжкості і не вимагала перерви в лікуванні.

Таким чином, проведене дослідження показало, що застосування Кселоду та 5-ФУ як радіомодифікаторів при ППТ місцево-поширеного раку шийки матки вірогідно підвищує темпи та ступінь резорбції пухлини. Кселод має більш чіткий цитотоксичний вплив, ніж 5-ФУ, без суттєвої

Таблиця

Ранні променеві ушкодження та токсичні реакції за критеріями ВООЗ та RTOG/EORC в досліджуваних групах протягом лікування

Група хворих	Лейкопенія	Нудота, блювання	Цистит	Ентероколіт
Променева терапія	5 (16,7%)	1 (3,4%)	4 (13,3%)	4 (13,3%)
Променева терапія + 5-ФУ	4 (16,7%)	2 (8,3%)	4 (16,7%)	5 (20,8%)
Променева терапія + Кселоду	3 (18,7%)	1 (6,3%)	2 (12,5%)	4 (25,0%)

різниці в частоті побічних реакцій. Хронокорекція лікування дозволяє уникнути зростання частоти ранніх променевиx ушкоджень та загальнотоксичних проявів.

Висновки

1. Використання Кселод при поєднаній променевої терапії розповсюджених форм раку шийки матки підвищує ефективність лікування на 38,2% порівняно з ізольованою променевою терапією.

2. Ефективність лікування при використанні Кселод на 16,7% перевищує таку при застосуванні 5-ФУ, що, можливо, пов'язано з особливостями фармакокінетики препарату.

3. Хронокорекція поєднаної променевої терапії з одночасним застосуванням цитостатика Кселоду та 5-ФУ дозволяє уникнути зростання частоти ранніх променевиx ушкоджень та загальнотоксичних проявів, що позитивно впливає на якість життя жінок, хворих на рак шийки матки, сприяє зниженню додаткових витрат на лікування.

Література

1. Удосконалення консервативного лікування місцево-поширених форм раку шийки матки / В.С.Іванкова, Т.В.Хруленко, Г.М.Шевченко та ін. // Матер. XI з'їзду онкологів України. 2006. – С.182.

2. Бланк М.А., Денисова О.А. Биоритмологические аспекты крупнопольной лучевой терапии. - В: Актуал. вопр. мед. радиологии. - Челябинск, 1997. – С.83-84.
3. Лучевая терапия в лечении рака. Практическое руководство ВОЗ. – М.: Медицина, 2000. – 338с.
4. Лучевая терапия в онкогинекологии и онкоурологии / Под ред. А.М.Гранова, В.Л.Винокурова. - СПб: Фолиант, 2002. - 352 с.
5. Сочетанная лучевая терапия на фоне 5-фторурацила у больных раком женских половых органов / Н.Семикоз, Н.Куква, Т.Карпушина и др. // Онкология 2000: Тезисы II съезда онкологов стран СНГ. – Киев, 2000. - №1058.
6. Anderson N., Lokich J. Controversial issues in 5-fluorouracil infusion use. Dose intensity, treatment duration, and cost comparisons // Cancer. – 1992.- № 70 (Suppl 4). - P.998-1002.
7. Complications of uterine cervix carcinoma treatments: the problem of uniform classification // Radiother.Oncol. – 1999.- № 14.- P.1002.
8. MetaAnalysis Group in Cancer. Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer // J.Clin.Oncol. – 1998. - № 16. - P. 301-308.

THE RESULTS OF USING CHRONOCORRECTION IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED CERVICAL CARCINOMA UNDERGOING COMBINED RADIATION THERAPY AGAINST A BACKGROUND OF CYTOSTATIC DRUGS

N.V.Tiuieva

Abstract. The purpose of investigation was improvement of treatment efficacy for advanced cervical cancer by applying of chronocorrection. Radiotherapy in 70 patients with cervical cancer of stage ІІБ-ІІІБ was applied. 16 patients of this amount received Xeloda, 24 – 5-fluorouracil. Chronocorrection based on chronobiologic data of discrete activity of bone marrow and optimal time of chemotherapy and radiotherapy. 40 patients received chemoradiotherapy with chronocorrection. 30 patients received only radiotherapy. For control of results the USI, CT, scintigraphy, routine laboratory methods were used. Chronocorrection of chemoradiotherapy for advanced cervical cancer authentically improves results of treatment and number of beam and toxic reactions are decreased authentically, this allow to increase patients' quality of life.

Key words: cervical carcinoma, radiation therapy, chronocorrection.

State Medical University (Odessa)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №4.- P.184-186

Надійшла до редакції 8.06.2006 року

УДК 616.831-005.1-005.4-02-08-037 + 577.3

*Н.В. Фоминова***ЗНАЧЕНИЕ БИОРИТМОВ ЧЕЛОВЕКА В ЭТИОЛОГИИ, ЛЕЧЕНИИ И ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА**Кафедра нервных болезней с медицинской генетикой и курсом нейрохирургии (зав. – доц. Е.А. Статинова)
Донецкого государственного медицинского университета им. М.Горького

Резюме. В статье проанализирована роль физических, эмоциональных и интеллектуальных фаз биоритмов в этиологии, лечении и прогнозировании течения ишемического инсульта (ИИ) у 114 больных (68 (59,6%) женщин и 46 (40,4%) мужчин в возрасте от 46 до 76 лет). Диагноз ИИ основывался на стандартных международных критериях и верифицирован при компьютерной (магнитно-резонансной) томографии или во время патологоанатомического вскрытия. Определены особенности трех хронотипов людей («жаворонки»,

«голуби», «совы») в этиологии «дневных» и «ночных» инсультов, что надо учитывать при лечении и прогнозировании течения ИИ. Тройной «критический» день в этиологии инсульта наблюдался в 45 (39,8%) случаев, «двойной» - в 50 (43,7%). Умерли 28 (24,7%) тяжелых пациентов в ночные и утренние часы и отрицательной фазе циклов.

Ключевые слова: биоритмы, ишемический инсульт, этиология, лечение, прогнозирование.

Вступление. Каждый живой организм реагирует на «созвучные» ему резонансные частоты физических факторов окружающей среды, предопределяемые временем и местом зачатия [2,5,7]. Для каждой планеты Солнечной системы характерны свои частоты действия за счет резонанса, регистрируемого на электроэнцефалограмме человека, рожденного в момент кульминационной активности той или иной планеты. Луна и Солнце, обладая гравитационным воздействием на Землю и её оболочки, оказывает влияние на биоритмы существ, живущих на Земле [6,8,1]. Солнечно-космические излучения играют роль первичных многофакторных водителей биоритмов и датчиков времени для систем организма. Солнце воздействует своей «активностью», возмущает электромагнитное поле Земли, служит причиной магнитных бурь.

Воздействие квантов энергии электромагнитного поля (ЭМП) извне реагирует с электронами или протонами через изменение состояния аденозинтрифосфата или других переносчиков заряженных частиц или ферментных белков, что сопровождается изменениями скорости метаболизма. Воздействие ЭМП на молекулярные уровни организма проявляются изменениями в углеводном, белковом, азотистом, липидном и электролитном обменах с разнонаправленным характером эффектов в зависимости от параметров воздействия [3,7].

Биологический ритм, от клеточного уровня до уровня поведения, в большинстве случаев подчиняется флюктуациям по закону $1/(f^n)$, где n - ближайшая частота (или ранг частот) устройства. Возможны три варианта причин: ионный перенос флюктуаций клеточных мембран, регулирующих ионные потоки в клетке в полуинтервалах, полное управление нейрогенной природы или суперпозиция случайных событий. Величины биологических параметров всегда флюктуируют во времени [4,8,7].

Ближе расположенная Луна влияет на Землю значительно больше, чем другие планеты, в связи

с чем действие фаз лунного циклического месяца на человека привлекает внимание биологов и медиков [5,6]. Прилив и отлив морей и океанов, физиологические процессы в организме человека зависят от смены фаз Луны, однако степень такой зависимости сугубо индивидуальна и максимально проявляется у больных неврозом, заболеваниями сердечно-сосудистой системы. При этом отмечено, что чем сильнее влияние Луны, тем реже развиваются сердечно-сосудистые заболевания и ниже уровень смертности [5,3].

Котельник Л.А. (1990) выдвинул гипотезу о влиянии Луны на биосферу в зависимости от удаления от Земли, от фазы и положения относительно звезд. Он нашел три календарных числа, которые учитывали все особенности движения Луны и характеризовали физический (с периодом 23 дня), эмоциональный (с периодом 28 дней) и интеллектуальный (33 дня по А.Тельтшеру) биоритмы. По его расчетам, через 248 суток (а точнее - через 248,728592 суток) происходит перестройка организма по всем трем биоритмам. Автор назвал это число биологическим годом. Флисс В., Свобода Г. и Тельтшер А. считали, что эти три биоритма начинаются с момента рождения - сильнейшего потрясения для организма новорожденного. На этой основе определены «критические дни», когда кривая каждого цикла (синусоида) проходит через «нулевую точку», положительная половина цикла сменяется отрицательной и, наоборот. Для физического цикла это 1-й и 12-й день, для эмоционального 1-й и 15-й день, для интеллектуального 1-й и 17-й день. Однако нельзя забывать о том, что все циклы независимы друг от друга. Только через 58 лет и 66 или 67 дней кривые вновь встретятся в той же точке, что и в момент рождения. Иногда все три цикла совпадают по фазе, в иные дни кривые двух, а еще хуже трех циклов пересекают нулевую линию. Это «двойные» или «тройные» критические дни, опасные внезапным ухудшением здоровья [2,5,4].

Цель работы. Выяснить значение биоритмов человека в этиологии, лечения и прогнозирования течения ишемического инсульта.

Материал и методы. Нами исследована связь частоты госпитализации в неврологическое или нейрореанимационное отделения больных с ишемическим инсультом (ИИ), обусловленным гипертонической болезнью (ГБ), атеросклерозом или их сочетанием в зависимости от фаз Луны, биоритмов и солнечной активности. Изучены случаи госпитализации 114 пациентов, проживающих в Донецке и Макеевке, за 5 лет. Женщин было 68 (59,6%), мужчин - 46 (40,4%). Средний возраст мужчин составлял $63,1 \pm 2,2$ года, женщин - $62,0 \pm 2,1$ года. Летальный исход отмечен у 28 (24,7%) больных.

Диагноз ИИ основывался на стандартных международных критериях [6,1]. ИИ определен как остро развившееся (за минуты или часы) очаговое нарушение неврологической функции, длящееся более 24 ч. и сопровождающееся или не сопровождающееся характерными изменениями на томограммах головы (отсутствие признаков кровоизлияния), либо приводящее к смерти больного в более короткий промежуток времени вследствие причины цереброваскулярного происхождения. Диагноз ИИ верифицирован при КТ (МРТ) головы или патологоанатомически.

Ежедневные данные о метеорологических (температура воздуха, атмосферное давление, относительная влажность) и гелиографических (солнечная активность, магнитное поле Земли) факторах и фазах Луны за 2001-2005 гг. получены из Донецкой областной метеорологической станции.

Биоритмы можно определить с помощью компьютера по специальной программе или без него. Для этого надо подсчитать полное число прожитых вами дней, с учетом при этом и высокосных лет. Это число следует разделить на количество дней в каждом цикле: для физического на 23, для эмоционального на 28 и для интеллектуального на 33. Полученные в результате остатки и определяют положение каждого из циклов на сегодняшний день.

Для статистического анализа данных о частоте ИИ и его связи с биоритмами и внешними факторами использовали регрессионный анализ на основе распределения Пуассона и логистический регрессионный анализ с вычислением стандартизованных показателей, относительного шанса (ОШ) и 95% доверительных интервалов (ДИ). Различия сравниваемых показателей считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$. При обработке данных использовали пакеты статистических программ SAS, EGRET и SPSS.

Результаты исследования и их обсуждение. Анализ историй болезни больных ИИ показал, что причинами его развития явились: артериальная гипертензия (АГ) - 30 (26,5%) случаев, атеросклероз краниальных сосудов - 24 (20,8%), сочетание АГ с атеросклерозом - 44 (38,4%), фибрил-

ляция предсердий (ФП) с тромбозом сосудов головного мозга - 16 (14,3%).

Сезонная заболеваемость ИИ преобладает зимой (24,5%) и весной (29,7%), что связано с резкими перепадами атмосферного давления, температуры и влажности за счет усиления в этот период времени циклонической деятельности (по данным метеосводок).

К перемене погодных условий до развития ИИ были чувствительны 63,7% наших пациентов. На 76,2% из них наибольшее влияние оказывало одновременное падение атмосферного давления при повышении влажности воздуха, причем решающим фактором оказывалась скорость изменения этих параметров. 89 (78,4%) человек госпитализированы с ИИ в стационар на 1-е или 2-е сутки после геомагнитных бурь. Наиболее часто ишемические инсульты развивались при незначительных колебаниях температуры воздуха ($5-10^{\circ}\text{C}$) у 60,2-78,2%, влажности воздуха (10-20%) у 53,2-67,4%, атмосферного давления ($5-10\text{гПа}$) у 38,3-53,1% больных. При минимальных и максимальных колебаниях метеорологических показателей количество заболевших было минимальным - 1,1-5,8%. По нашим данным, инсульты относительно часто наблюдались до 60 лет у мужчин (54,8%), а после 60 лет у женщин (59,1%).

В зависимости от фаз Луны заболеваемость ИИ преобладала в полнолуние (43,7%), преимущественно у женщин и лиц в возрасте 45-59 лет. Примерно одинаковой она была в новолуние и во II четверти, реже всего - в I четверть. Разница между уровнями заболеваемости ИИ в полнолуние и остальные фазы Луны достоверна ($p < 0,05$).

По различному и всегда индивидуальному расположению акрофаз (пиков) биоритмов пациенты разделены на три основные хронотипа - «жаворонки» (утренние - 38 чел.), «голуби» (дневные - 49 чел.) и «совы» (вечерние - 27 чел.). Их различия проявлялись в функциональных возможностях организма в те или иные часы суток, устойчивости к гипоксии, объемах выделяемого адреналина, продуктов метаболизма, отличиях в поведении и др.

«Жаворонки» в утренние часы имели четко выраженную синхронизацию работоспособности, уровня функционального состояния центральной нервной системы и её периферического двигательного отдела. Они отличались минимальной устойчивостью к гипоксии. У «сов» же в утренние часы отмечено повышенное напряжение функций центральных регуляторных систем.

У «голубей» наблюдались особенности как «жаворонков», так и «сов». Они не любили очень рано вставать, но и ложиться поздно тоже не хотели. Их работоспособность имела два пика - в 10-12 и в 15-18 часов, они любили нормальный режим дня и 7-8 часовой сон. Различные хроно-типы людей имеют особенное значение в этиологии «ночных» и «дневных» ИИ. Так, «ночные» инсульты были преимущественно у «жаворонков», в фазе медленного сна, в период «вегета-

тивной бури», с выраженной симпатико-адренальной активацией, повышением и лабильностью АД, колебанием общего и мозгового кровотока. «Дневными» инсультами чаще страдали «совы», в период напряжения атеросклеротически измененной сердечно-сосудистой системы.

Тройной «критический» день в этиологии ИИ наблюдали в 45 (39,8%) случаев, «двойной» - 50 (43,7%). Умерли 28 (24,7%) тяжелых пациентов в ночные и утренние часы и отрицательной фазе циклов.

Таким образом, зная физический, эмоциональный и интеллектуальный биоритмы, человек чувствует себя увереннее и будет стараться избегать ситуаций, которые могут принести ему неприятности. «Двойные» и «тройные» критические дни опасны внезапным ухудшением здоровья, в этот период ИИ возник в 74,2% случаев. Знание особенностей биоритмов помогает в диагностике, лечении и профилактике инсульта и может уменьшить печальную статистику заболеваемости и смертности.

Возникновение и течение ИИ зависит не только от возраста и сопутствующих заболеваний, но и от космогеофизических факторов и биоритмов человека, что необходимо учитывать при проведении лечебно-профилактических мероприятий. Прогностически неблагоприятными для течения инсульта являются «критические» дни и отрицательные половины фаз биоритмов.

Перспектива дальнейших исследований. В перспективе целесообразно углубленное изучение биоритмов в зависимости от космогеографических факторов и оценка роли каждого биоритма в этиологии любого подтипа ИИ.

Литература

1. Гурова А.И. Вікові особливості біоритмічної організації функціональної активності серцево-судинної системи людини: Автореф. дис... канд. біол. наук. - Харків, 2004. - 17с.
2. Доскин В.А., Лаврентьева Н.А. Ритмы жизни. 2-е изд., перераб. и доп. - М.: Медицина, 1991. - 176 с.
3. Кобалава Ж.Д., Проскурин В.В., Проскурина Л.В. и др. Нарушения суточного ритма АД у больных с цереброваскулярной патологией // Клиническая фармакология и терапия. - 2001. - №10(4). - С.83-85.
4. Левченко Е.П. Сучасна комп'ютеризована оцінка життєдіяльності людини за її індивідуальними біологічними ритмами // Безпека життєдіяльності. - 2003. - №12. - С. 20-21.
5. Пекуш А.П., Семенов М.А., Шевцов Д.И. и др. Влияние лунных ритмов на частоту острой коронарной недостаточности и гипертонического криза // Врач. дело. - 1992. - №3. - С. 21-23.
6. Рахимджанов А.Р., Гафуров Б.Г., Матхаликов А.Ф. Некоторые вопросы патогенеза «дневных» и «ночных» мозговых инсультов // Журн. невропатол. и психиатр. - 1986. - Вып. 9. - С. 1327-1330.
7. Сороко С.И., Лушнов М.С. Влияние многолетних вариаций космических ритмов на биохимические параметры человека // Физиология человека. - 2004. - Т. 30, №1. - С. 82-94.
8. Musha T., Yamamoto M. 1/f-like Fluctuations of Biological Rhythm // Proc. 13-th Int. Conf. "Noise in Physical Systems and 1/f Fluctuations". - Palanga, Lithuania, 29.05-3.06. 1995/ Ed. V. Bareikis, R. Katilius. Singapore; New Jersey; London; Hong Kong: World Scientific, 1995. - P. 22.

THE IMPORTANCE OF HUMAN BIORHYTHMS IN ETHIOLOGY, TREATMENT AND PROGNOSTICATING THE COURSE OF ISCHEMIC STROKE

N.V.Fominova

Abstract. In article the role of physical, emotional and intellectual phases of biorhythms in etiology, treatment and forecasting of current of an ischemic insult (II) at 114 sick (68 (59,6%) women and 46 (40,4%) men in the age of from 46 till 76 years) is analysed. The diagnosis of II was based on standard international criteria and has been verified at a computer (magnetic-resonant) tomography or during pathoanatomical opening. Features of three chronotypes of people ("larks", "pigeons", "owls") in etiology "day time" and "night" insults that it is necessary to consider at treatment and forecasting of current of II are certain. Threefold "critical" day in etiology an insult was observed in 45 (39,8%) cases, "double" - in 50 (43,7%). Have died 28 (24,7%) heavy patients at night and morning o'clock and a negative phase of cycles.

Key words: biorhythms, ischemic stroke, etiology, treatment, forecasting.

M.Gorky State Medical University (Donetsk)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №4. - P.187-189

Надійшла до редакції 13.06.2006 року

УДК 616.233-002.2:616.379-002.2]:577.115:612.017.2

Т.М.Христич, Я.М.Телекі

ОСОБЛИВОСТІ ХРОНОРИТМУ ПЕРОКСИДНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ У ПОЄДНАННІ З ХРОНІЧНИМ БРОНХІТОМ

Кафедра сімейної медицини (зав. – проф. С.В.Білецький)
Буковинського державного медичного університету, м.Чернівці

Резюме. У роботі показано значення особливостей хроноритму пероксидного окиснення ліпідів у хворих на хронічний панкреатит у поєднанні з хронічним бронхітом.

Ключові слова: хронічний панкреатит, хронічний бронхіт, хроноритм.

Вступ. З проблемами адаптації в гастроентерологічній патології тісно пов'язані питання ритмічної організації травних функцій [3]. Своєрідним маркером адаптивних можливостей організму є генетично детерміновані біологічні ритми. Дослідження порушень хроноритмів органів травлення, в тому числі і підшлункової залози [5], показали, що при різноманітності етіології та патогенезу вони об'єднані незбалансованістю діяльності між собою і зовнішніми датчиками часу, що спричиняє явище десинхронозу [7].

Мета дослідження. Вивчити особливості хроноритму пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) у хворих на хронічний панкреатит (ХП) у поєднанні з хронічним бронхітом (ХБ).

Матеріал і методи. Обстежено 20 хворих на ХП у поєднанні з ХБ та 10 практично здорових осіб. У 10 осіб ХП був легкого перебігу ХБ у стадії клінічної ремісії, у решти – перебіг хронічного панкреатиту був середньої тяжкості, ХБ у стадії клінічної ремісії. Діагноз верифікований шляхом ретельного збору анамнезу, фізикальних даних і результатів сучасних лабораторно – інструментальних досліджень. Вміст відновленого глутатіону (ВГ) венозної крові визначали титраційним методом за О.В.Травіною в модифікації І.Ф.Мещишена, І.В.Петрової [6], малонового альдегіду (МА) без ініціації за методом Ю.А.Владимирова, О.Г.Арчакова [4]. Забір крові проводили о 12, 18, 24 годині.

Результати дослідження та їх обговорення. Аналізуючи рівень показників МА і ВГ нами не виявлено суттєвих коливань як у контрольній групі, так і у хворих на хронічний панкреатит легкого перебігу в поєднанні з хронічним бронхітом. Вони є стабільними впродовж дня, що дає можливість використовувати їх в якості діагностичних критеріїв. Розглядаючи зміни цих показників у хворих на ХП середньої тяжкості встановили, що добовий ритм ВГ знижувався максимально відносно практично здорових. Таким чином, отримані дані підкреслюють роль десинхронозу в компенсаторно – пристосувальних реакціях організму і необхідності враховувати хронобіологічні зміни в лікуванні і профілактиці даного поєднання захворювань або їх загострень з обов'язковим аналізом психофізіологічного стану хворого. Загальновідомо, що психофізіологічна дезадаптація призводить до порушення біологічних механізмів адаптації. В.А.Барабой і Д.А.Сутковой [2,1] уза-

гальнили сучасні підходи до тактики антиоксидантного захисту (АОЗ) із позиції функціонального стану організму і його ендогенних резервів і пов'язали активацію ПОЛ з розвитком адаптаційного синдрому, його трьома, виділеними Г.Сельє, стадіями (стан тривоги, резистентності, виснаження). Вони рекомендують на стадії тривоги для підтримання антиоксидантної активності (АОА) провести короткотривалу (3-5дб) комплексну антиоксидантну терапію. Якщо перехід до стадії резистентності відбувся (про що свідчить односпрямована незначна активація ПОЛ і АОА), то деякий час, інколи до 7-10 днів, бажано продовжити АО - терапію, змінивши перелік препаратів залежно від результатів клінічних аналізів.

Висновок

У лікуванні хворих на хронічний панкреатит (особливо середньої тяжкості перебігу) в поєднанні з хронічним бронхітом потрібно диференційовано враховувати час інтенсивної діяльності антиоксидантної системи та стадію адаптаційного синдрому.

Перспективи подальших досліджень. У подальшому вивчатиметься залежність хроноритму ПОЛ від ферментативної активності підшлункової залози та ступеня дихальної недостатності при хронічному бронхіті.

Література

1. Слисеєва О.П., Тимочко М.Ф., Абрамович О.О. та ін. Стратегія і тактика антиоксидантного захисту у клініці внутрішніх хвороб // Укр. мед. часопис. – 2003. - №3(35). С.92-99.
2. Барабой В.А., Сутковой Д.А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и при патологии. – Киев, 1997. - 220 с.
3. Бюнинг Э. Ритмы физиологических процессов. Пер. с нем. - М., 1961. - С. 45-98.
4. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологической мембране // Терап. арх. – 1999. - №6. – С. 62-63.
5. Губергриц Н.Б., Христич Т.Н. Клиническая панкреатология. – Донецк: ООО Лебедь, 2000. – 416 с.
6. Мещишен И.Ф., Петрова И.В. Окисление и восстановление в организмах крыс при введении этония // Укр. биохим. журн. – 1983. - №4. – С. 571-573.
7. Христич Т.Н., Пишак В.П., Кендзерская Т.Б. Хронический панкреатит: нерешенные проблемы. – Черновцы: Медуниверситет, 2006. – 280 с.

THE PECULIARITIES OF LIPID PEROXIDATION CHRONORHYTHM IN PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS COMBINED WITH CHRONIC BRONCHITIS

T.M. Chrystych, Ya.M. Teleki

Abstract. The paper demonstrates the importance of the peculiarities of the chronorhythm of lipid peroxidation in patients suffering from chronic pancreatitis combined with chronic bronchitis.

Key words: chronic pancreatitis, chronic bronchitis, chronorhythm.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №4.- P.190-191

Надійшла до редакції 18.05.2006 року

УДК 616.12-008.331/.351-07

С.М.Чибисов, Д.Г.Стрелков**, Ф.Халберг****

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ДОЛГОСРОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПРИ РАЗЛИЧНОЙ СИТУАЦИОННОЙ ОБСТАНОВКЕ

*Кафедра общей патологии (зав. – проф. В.А.Фролов)

**Кафедра нормальной физиологии (зав. – акад. РАМН Н.А.Агаджанян)

Российского университета дружбы народов, г.Москва

***Хронобиологический центр Халберга, Миннесота, США

Резюме. Одноразовое и односуточное измерение артериального давления не является диагностическим тестом, который может использоваться для профилактики и лечения заболеваний, связанных с

артериальной гипертензией и перспективами ее лечения.

Ключевые слова: семисуточное мониторирование артериального давления.

Введение. Охрана здоровья студентов традиционно считается одной из важнейших социальных задач общества, хотя здоровье преподавателей играет не менее важную роль.

так, чтобы снимать данные с 30-минутными интервалами с 6:00 до 22:00, и с 60-минутными интервалами с 22:00 до 6:00. Испытуемые инструктированы о том, что они должны соблюдать обычный распорядок дня и не должны двигать рукой в момент регистрации АД.

Материал и методы. У двадцати шести обследуемых в возрасте от 19 до 62 лет (преподавателей и студентов) проживающих в городе Москве, проведено 7-суточное мониторирование АД во время каникул и в период экзаменационной сессии.

Цель исследования. Оценить показатели суточного мониторирования АД у преподавателей и студентов во время каникул и в период экзаменационной сессии.

7-суточная/24-часовая регистрация АД проведена с помощью неинвазивного амбулаторного автоматического аппарата для регистрации АД (ТМ2421; A&D Co., Япония). Прибор настроен

Результаты исследования и их обсуждение. В настоящее время общепринятым считается, что характер суточной кривой АД является дополнительным фактором риска у пациентов, страдаю-

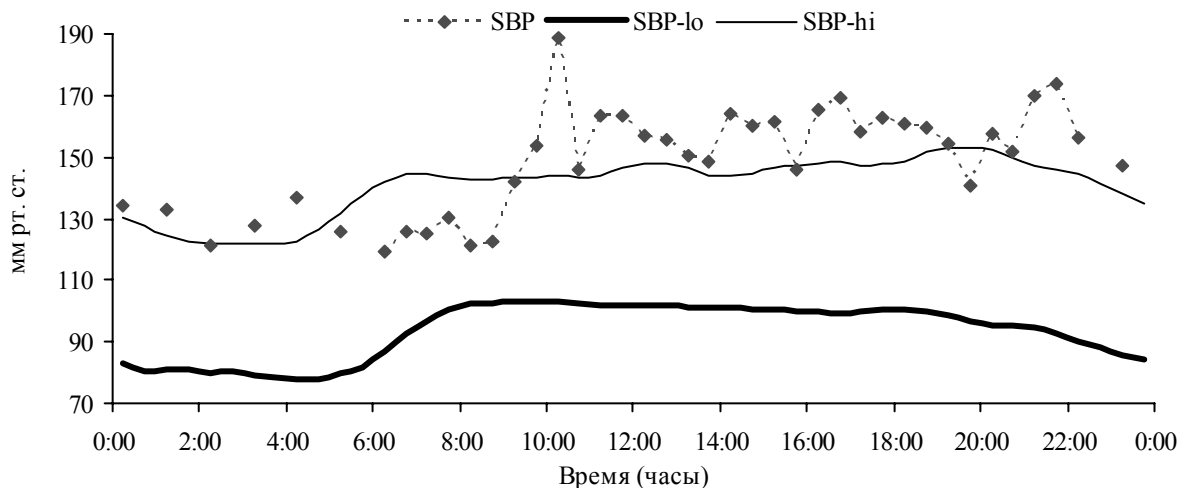


Рис. Циркадианный паттерн АД сист.

© С.М.Чибисов, Д.Г.Стрелков, Ф.Халберг

ших гипертонической болезнью. В связи с этим одним из требований, предъявляемым к фармакологическим препаратам, является нормализация измененной суточной кривой АД.

В настоящее время идет попытка оценки суточных изменений АД не по общепринятым границам (140/90 день; 120/80 ночь), а по границам популяционных хронодезмов [1,2,3].

АД здорового человека характеризуется значительными изменениями в течение суток, что связано, безусловно, с двигательной и психической активностью. В связи с этим «норма АД» как результирующую действия различных функциональных систем организма в пределах 140/90–120/80 может быть не правильно истолковано, и привести к тому, что здоровый испытуемый может быть отнесен к группе риска, или даже поставлен диагноз ГБ.

При анализе суточных кривых и распределении каждой из них к определенному типу по общепринятой классификации показано, что у одного испытуемого тип суточных кривых в течение недели меняется и может варьировать от

over-dipper до night-peakers. В связи с этим оценивать действие фармакологического препарата на тип суточной кривой только по одним суткам совершенно не обоснованно.

Выводы

1. Односуточное мониторирование не дает исчерпывающие данные о функциональных резервах сердечно-сосудистой системы предположительно за счет циркасемицианных и циркасептаных ритмов.

2. При оценке биоритмологической составляющей АД методика должна быть поставлена так, чтобы учитывать не только время года, но и день недели.

Перспективы дальнейших исследований. Поиск новых математических моделей обработки хронобиологических данных.

Литература

1. Time structures (chronomes) in us and around us // Monography, Moscow: PFUR, 2005. - 186 p., F.Halberg, S.Chibisov, I.Radysh, G.Cornelissen, A.Bakulin.

DIAGNOSTIC VALUE OF LONG-TERM MONITORING OF BLOOD PRESSURE IN A DIVERSE SITUATIONAL SETTING

S.M.Chibisov, D.Q.Strelkov, F.Halberg

Abstract. A single and a 24-hour measurement of blood pressure is not a diagnostic test that may be used for prophylactic and treatment of diseases connected with arterial hypertension and perspectives of its treatment.

Key words: 7-day monitoring of blood pressure.

Russian University of Friendship among Peoples (Moscow)
Chronobiological Centre of Halberg (Minnesota, USA)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №4. - P.191-192

Надійшла до редакції 21.06.2006 року

УДК 612.826.33.018 (048.8)

Н.М.Шумко, В.П.Пішак, Ю.М.Вепрюк, Б.І.Шумко

ДІЯ ЕКЗОГЕННОГО МЕЛАТОНІНУ НА ЕКСКРЕТОРНУ ФУНКЦІЮ НИРОК ЗА УМОВ ІММОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ

Кафедра медичної біології, генетики та гістології (зав. каф. – чл.-кор. АПН України, проф. В.П.Пішак)
Буковинського державного медичного університету

Резюме. Проведені дослідження з уведенням мелатоніну в дозі 1,0 мг/кг маси тіла тваринам за 1 год до іммобілізаційного стресу, під час стресу та 1 год після іммобілізаційного стресу, вказують що найменші прояви змін показників досліджуваних функцій

нирок порівняно з даними інтактних тварин спостерігаються при уведенні мелатоніну за 1 год до іммобілізаційного стресу.

Ключові слова: мелатонін, нирки, іммобілізаційний стрес.

Вступ. Шишкоподібна залоза бере активну участь у регуляції обмінно-вегетативних і адаптаційно-приспосувальних реакцій організму [4].

Значну увагу привертають дослідження механізмів адаптації до екстремальних умов, зокрема до стресу [1,8,10]. Актуальним є розгляд захисних реакцій організму, що забезпечують збереження гомеостазу та активної протидії цим умовам [2]. Водночас такий напрямок адаптації з

підвищенням резистентності організму поєднаний з переваженням фізіологічних систем та їх швидким виснаженням [3].

Дослідженнями участі шишкоподібної залози в стресових реакціях доведено, що екзогенний мелатонін має стрес-протективну дію [1].

Як відомо мелатоніну властиві чіткі синхронізувальні властивості [3,5]. Відповідно до результатів, отриманих у дослідженнях на твари-

нах із попередньо викликаним десинхронозом, регулярні ін'єкції мелатоніну у визначену годину доби відновлюють втрачену періодичність коливальних процесів [6,7]. У людей під впливом гормону швидше ліквідовуються ознаки широтного десинхронозу, слабші прояви порушення діяльності центральної нервової системи і внутрішніх органів, що виникають при змінній роботі [9]. Основою перерахованих ефектів може бути нормалізація відношень епіфіза мозку з головним водієм добового періодизму - супрахіазматичними ядрами гіпоталамуса. На мембранах їхніх нейронів виявлена висока щільність специфічних мелатонінових рецепторів, за допомогою яких забезпечується стримування мелатоніном "ходу" надмірно поспішаючого (за умов десинхронозу) біологічного годинника [11,12].

Мета дослідження. Визначити можливі способи корекції хроноритмічних порушень діяльності нирок за умов іммобілізаційного стресу шляхом уведення мелатоніну.

Матеріал і методи. Експериментальні дослідження проведено на 18 статевозрілих білих щурах-самцях масою до 200 г. Тварин утримували в умовах віварію при сталій температурі та вологості повітря з вільним доступом до води та їжі за умов звичайного світлового режиму (12.00С: 12.00Т) протягом 7 діб. З метою проведення корекції порушень функцій нирок тварини отримували препарат "Віта-мелатонін" (ЗАТ "Київський вітамінний завод", м. Київ), який вводили в дозі 1,0 мг/кг маси тіла одноразово внутрішньошлунково через зонд у вечірній час за 1 год до, під час

та через 1 год після іммобілізаційного стресу. Сечу збирали впродовж 8-ї доби експерименту. По закінченні цього етапу досліджувані щури здійснювали декапітацію під легкою ефірною анестезією. Результати обробляли статистично методом "Косинор-аналізу", а також параметричними методами варіаційної статистики.

Результати дослідження та їх обговорення. При уведенні екзогенного мелатоніну за 1 год до іммобілізаційного стресу діурез вірогідно знижувався на 43%, під час стресу – на 51%, через 1 год після стресу – на 23% щодо контрольних показників (рис. 1).

Водночас швидкість клубочкової фільтрації зазнавала вірогідного гальмування лише у тварин, які отримували мелатонін за 1 год до стресування відносно величин інтактних тварин (табл.).

За вказаних умов експерименту рівень креатинінемії у тварин, яким вводили гормон шишкоподібної залози під час стресування, залишався подібним до такого в контролі і був нижчим у групах тварин, які отримували ін'єкцію мелатоніну за 1 год і через 1 год після іммобілізаційного стресу (табл.).

Потрібно відмітити цікавий факт, що у всіх досліджуваних серіях уведення мелатоніну в різні періоди відносно моделювання іммобілізаційного стресу викликало вірогідне підвищення як калійемії, так і екскреції та концентрації катіона в сечі (рис. 2, рис. 3). Найбільший адитивний ефект відмічали у тварин, які отримали мелатонін під час стресування, менш виражене підвищення концентрації іонів калію в плазмі

Таблиця

Показники екскреторної функції нирок при уведенні мелатоніну (1,0 мг/кг) у різні терміни щодо іммобілізаційного стресу ($\bar{x} \pm S_x$)

Показник	Інтактні тварини	Уведення мелатоніну за 1 год до іммобілізаційного стресу	Уведення мелатоніну під час іммобілізаційного стресу	Уведення мелатоніну через 1 год після іммобілізаційного стресу
Діурез, мкл/2 год/100г	4,04±0,252	2,32±0,167 p<0,001	1,99±0,183 p<0,001	3,10±0,266 p<0,05
Концентрація іонів калію в плазмі крові, мкмоль/л	3,96±0,146	5,13±0,104 p<0,001	4,96±0,153 p<0,001	5,00±0,125 p<0,001
Концентрація іонів калію в сечі, ммоль/л	5,00±0,583	10,33±0,667 p<0,001	15,00±3,833 p<0,05	8,58±0,708 p<0,01
Екскреція іонів калію, мкмоль/2 год/100г	4,79±0,864	18,78±2,764 p<0,001	39,22±11,591 p<0,01	25,67±2,022 p<0,001
Концентрація креатиніну в плазмі, мкмоль/л	53,33±3,667	49,83±1,083	53,50±1,417	49,33±0,500
Швидкість клубочкової фільтрації, мкл/2 год/100г	434,71±42,232	292,07±15,253 p<0,01	335,66±56,190	437,98±42,320
Відносна реабсорбція води, %	92,06±0,413	93,32±0,466 p<0,05	94,50±0,892 p<0,05	93,99±0,398 p<0,01
Концентраційний індекс ендогенного креатиніну, од	12,79±0,660	15,43±1,062 p<0,05	20,57±2,841 p<0,05	17,11±1,087 p<0,01
Концентрація білка в сечі, г/л	0,04±0,002	0,05±0,003 p<0,05	0,04±0,003	0,04±0,002
Екскреція білка, мг/2 год/100г	0,16±0,011	0,11±0,013 p<0,01	0,08±0,009 p<0,001	0,12±0,010 p<0,05
Екскреція білка, мг/100 мкл КФ	0,04±0,003	0,04±0,005	0,02±0,003 p<0,01	0,03±0,001 p<0,01

Примітка. у кожній групі по 6 тварин; p – вірогідність різниці між показниками дослідних та інтактних тварин

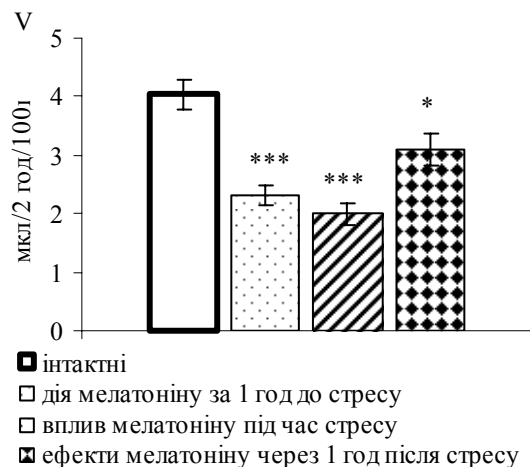


Рис. 1. Діурез у стресованих тварин за умов уведення мелатоніну до-, під час та після стресування



Рис. 2. Концентрація іонів калію в плазмі крові в стресованих тварин, яким проведено ін'єкції мелатоніну в різні терміни щодо іммобілізаційного стресу



Рис. 3. Екскреція іонів калію в стресованих тварин, яким вводили екзогенний мелатонін

крові й сечі спостерігали при уведенні гормону через 1 год після іммобілізаційного стресу (табл.).

Зростання відносної реабсорбції води в стресованих щурів щодо показників інтактних тварин реєстрували за різних термінів уведення мелато-

ніну, однак істотне підвищення спостерігали у тварин, яким проводили ін'єкцію мелатоніну під час стресу (табл.).

За 1 год до стресу екзогенний мелатонін викликав підвищення концентрації білка в сечі, чого не спостерігали в інших групах порівняння (табл.). У перерахунку на 100 мкл клубочкового фільтрату у тварин, яким вводили мелатонін за 1 год до іммобілізаційного стресу, рівень екскреції білка наближався до контрольних даних, а в щурів, які отримували гормон під час та 1 год після стресу, цей показник вірогідно нижчий.

Таким чином, наведені результати дозволяють дійти висновку, що найменші прояви змін показників екскреторних функцій нирок порівняно з даними інтактних тварин спостерігаються при уведенні мелатоніну за 1 год до іммобілізаційного стресу. За таких умов відносна реабсорбція води, екскреція білка, іонів калію менш виражені стосовно контрольної групи тварин, ніж при уведенні гормону під час чи через 1 год після іммобілізаційного стресу.

При ін'єкції мелатоніну через 1 год після стресування нами зареєстровано менш виражені зниження діурезу, а також підвищення концентрації іонів калію в сечі щодо контролю та інших груп порівняння.

Найбільш суттєві зміни показників екскреторної функції нирок відзначали у тварин, яким вводили мелатонін під час стресу.

Висновок

Уведення екзогенного мелатоніну в дозі 1,0 мг/кг маси тіла запобігає істотним змінам показників основних ренальних функцій, викликаних іммобілізаційним стресом. Найбільш суттєві зміни показників екскреторної функції нирок відзначали у тварин, яким вводили мелатонін під час стресу.

Перспективи подальших досліджень. Обґрунтованою є актуальність подальших досліджень стосовно з'ясування особливостей хронічних перебудов функцій нирок за умов дії стресових чинників різної етіології. Перспективним є вивчення взаємин шишкоподібної залози з різними органами, у тому числі нирками.

Потрібне подальше ретельне дослідження екзогенного мелатоніну і для виявлення перспективності його використання з метою прискорення адаптації до часових умов у людей, які працюють позмінно, при тривалих перельотах на захід і схід - у льотчиків, вахтовиків, артистів, спортсменів і ін., що може мати важливе соціально-економічне значення.

Література

1. Арушанян Э.Б., Бейер Э.В., Локтев Н.А. Гистохимические и морфометрические доказательства участия нейронов дорсального гиппокампа в антистрессорном действии мелатонина // Эксперим. и клин. фармакол. – 2001. – Т. 64, №6. – С. 10-12.

2. Коваленко Р.И., Зими́на О.А., Чернышева М.П. и др. Влияние интраназальных введений пептидов эпифиза на агрессивно-оборонительное поведение односторонне адреналэктомированных крыс // Докл. РАН. – 2000. – Т. 4. – С. 554-558.
3. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. Хронобиология и хрономедицина. – М.: Триада-Х, 2000. – 488 с.
4. Лемко О.І., Сливканич М.М., Лемко І.І. та ін. Роль циркадіанних ритмів в адаптаційних реакціях організму та розвитку патології // Наук. вісн. Ужгород. ун-ту, Серія “Медицина”. – 2002. – Вип.17. – С. 91-97.
5. Малиновская Н.К. Мелатонин: вчера, сегодня, завтра // Клини. мед. – 2002. – №6. – С. 71-73.
6. Мецишен І.Ф., Пішак В.П., Заморський І.І. Мелатонін: обмін та механізм дії // Бук. мед. вісник. – 2001. – Т. 5, №2. – С. 3-15.
7. Пішак В.П. Шишкоподібне тіло і біохімічні основи адаптації. – Чернівці: Медакадемія, 2003. – 152 с.
8. Пшенникова М.Г. Феномен стресса и его роль в патологии // Патол. физиол. и эксперим. терапия. – 2001. – №3. – С. 28-32.
9. Романов Ю.А. От хронобиологии к хронопобиологии // Вест. РАМН. – 2000. – №8. – С. 8-11.
10. Хлебородова Т.М. Как клетки защищаются от стресса? // Генетика. – 2002. – Т. 38, №4. – С. 437-452.
11. Witt-Enderby P.A., Bennett J., Jarzynka M.J. et al. Melatonin receptors and their regulation: biochemical and structural mechanisms // Life Sci. – 2003. – Vol. 72, №20. – P. 2183-2198.
12. Zhdanova I., Tucci V. Melatonin, circadian rhythms, and sleep // Curr. Treat Options Neurol. – 2003. – Vol. 5, №3. – P. 225-229.

THE ACTION OF EXOGENOUS MELATONIN ON EXCRETORY RENAL FUNCTION UNDER CONDITIONS OF IMMOBILIZING STRESS

N.M.Shumko, V.P.Pishak, Yu.M.Vepriuk, B.I.Shumko

Abstract. The trials, employing the injection of melatonin in a dose of 1.0 mg/kg of the body weight to animals one hour prior to immobilizing stress, during stress and one hour following immobilizing stress indicate that the slightest manifestations of changes of the parameters of the renal functions under study compared with the findings of intact animals are observed upon administering melatonin one hour prior to immobilizing stress

Key words: melatonin, kidneys, immobilizing stress

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №4.- P.192-195

Надійшла до редакції 22.06.2006 року

УДК 612.46.017.2

Н.М.Шумко, Н.В.Черновська, Ю.М.Вепрюк, Ю.В.Ломакіна

ОСОБЛИВОСТІ ХРОНОРИТМІЧНИХ ЗМІН ФУНКЦІЙ НИРОК ЗА УМОВ ГІПЕРФУНКЦІЇ ШИШКОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

Кафедра медичної біології, генетики та гістології (зав. – чл.-кор. АПН України, проф. В.П.Пішак)
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

Резюме. Моделювання гіперфункції шишкоподібної залози в умовах темряви призводило до перебудови хроноритмів функцій нирок і викликало десинхроноз інтегральних показників. Зокрема, порушувалася фаза структура і збільшувалася амплітуда ритму відносної реабсорбції води та вірогідно підвищувалася концентрація білка в сечі. Крім того, ритм екскреції іонів на-

трію зазнавав інверсного характеру. Ритми проксимального та дистального транспорту іонів натрію набували антифазної структури, мезор транспорту іонів натрію знижувався.

Ключові слова: шишкоподібна залоза, нирки, хроноритми.

Вступ. Експериментальні дослідження показали, що шишкоподібна залоза – справжній нейроендокринний орган, що бере участь у регуляції функцій надниркових залоз, аденогіпофіза, щитоподібної, прищитоподібних, підшлункової, вилочкової залоз [3,5,6,7] і, у свою чергу, за принципом зворотного зв'язку знаходиться під контролем інших органів і систем організму. Епіфіз мозку відіграє важливу роль у регуляції біологічних ритмів організму [1,3]. Гормони шиш-

коподібної залози мають широкий спектр дії та регулюють важливі фізіологічні функції [2].

Мелатонін є месенджером не тільки основного ендогенного ритму, що генерується супрахізматичними ядрами і синхронізує всі інші біологічні ритми організму, але також є і коректором цього ендогенного ритму відносно ритмів зовнішнього середовища [4].

Нейроендокринний рівень адаптації є одним із найважливіших, забезпечує негайне пристосу-

вання всього організму до стресуючих чинників. Взаємодія цього рівня адаптації з іншими ланками залишається недостатньо дослідженою.

Мета дослідження. Вивчити зміни часової організації показників функціонального стану нирок на фоні гіперфункції шишкоподібної залози.

Матеріал і методи. Експериментальні дослідження проведено на 36 статевозрілих білих щурах-самцях масою до 200 г. Тварин утримували в умовах віварію при сталій температурі та вологості повітря з вільним доступом до води та їжі. Тварини розподілені на дві групи: I-контрольна (n=18), в якій тварин утримували в умовах звичайного світлового режиму (12.00С:12.00Т); II-дослідна (n=18), в якій тварин утримували в умовах постійної темряви (00С:24.00Т), протягом 7 діб. Сечу збирали впродовж 8-ї доби експерименту. По закінченні цього етапу дослідження щурям здійснювали декапітацію під легкою ефірною анестезією. Забирали кров, яку центрифугували і відбирали плазму для дослідження. Результати обробляли статистично методом "Косинор-аналізу", а також параметричними методами варіаційної статистики.

Результати дослідження та їх обговорення. Гіперфункція шишкоподібної залози спричиняла порушення хроноритмічної організації екскреторної функції нирок. Архітектоніка ритму діурезу зазнавала змін щодо контрольних хронограм. Вірогідно знижувалися показники о 08.00 год та 14.00 год. Мезор діурезу на 30% нижчий за контрольні величини, проте амплітуда ритму залишалася стабільною (табл. 1). Акрофаза ритму змі-

щувалася з 08.00 год на 20.00 год. Причиною зниження мезору діурезу було гальмування процесів ультрафільтрації.

У всі досліджувані проміжки доби швидкість клубочкової фільтрації вірогідно нижча порівняно з показниками інтактних тварин. Середній рівень показника протягом денного проміжку доби вдвічі нижчий контрольних величин за незмінної амплітуди ритму (табл. 1). Реєстрували зміщення фазової структури ритму.

Подібні зміни ультрафільтрації призвели до вірогідного зростання рівня концентрації креатиніну в плазмі крові у всі періоди спостереження. Ритм набував інверсного характеру стосовно контрольних хронограм.

В умовах гіперфункції шишкоподібної залози відбулося вірогідне зниження рівня відносної реабсорбції води з істотним підвищенням амплітуди ритму (табл. 1). Порушувалася фазова структура ритму. Рівень екскреції іонів калію вірогідно знижувався о 08.00 год, в інші досліджувані інтервали – перевищував показники інтактних тварин. Така картина не вплинула на мезор екскреції та концентрації іонів калію в сечі, однак амплітуда ритму екскреції вказаного катіона більш як удвічі нижча, щодо контролю. Утримання тварин в умовах постійної темряви викликало вірогідне підвищення протеїнурії. У перерахунку на 100 мкл клубочкової фільтрації мезор екскреції білка становив $0,09 \pm 0,001$ мг/100 мкл клубочкового фільтрату і перевищував на 50% відповідний показник контролю, а амплітуда ритму вірогідно знижувалася (табл. 1).

Таблиця 1

Мезор і амплітуда хроноритмів екскреторної функції нирок у тварин в умовах гіперфункції шишкоподібної залози ($\bar{x} \pm Sx$)

Показник	Інтактні тварини		Гіперфункція шишкоподібної залози	
	Мезор	Амплітуда (%)	Мезор	Амплітуда (%)
Діурез, мкл/хв/100г	$0,99 \pm 0,065$	$18,9 \pm 4,49$	$0,69 \pm 0,042$ $p < 0,01$	$16,4 \pm 4,06$
Концентрація іонів калію в плазмі крові, мкмоль/л	$5,19 \pm 0,237$	$11,7 \pm 2,98$	$5,39 \pm 0,167$	$5,9 \pm 1,32$
Концентрація іонів калію в сечі, ммоль/л	$17,47 \pm 3,180$	$47,2 \pm 10,78$	$18,48 \pm 1,697$	$26,2 \pm 6,13$
Екскреція іонів калію, мкмоль/хв/100г	$1,79 \pm 0,450$	$65,3 \pm 9,24$	$1,21 \pm 0,113$	$23,3 \pm 5,95$ $p < 0,01$
Концентрація креатиніну в плазмі, мкмоль/л	$54,17 \pm 1,830$	$8,8 \pm 2,25$	$84,38 \pm 4,080$ $p < 0,001$	$13,2 \pm 3,22$
Швидкість клубочкової фільтрації, мкл/хв/100г	$119,40 \pm 8,470$	$18,4 \pm 4,73$	$57,82 \pm 3,933$ $p < 0,001$	$19,3 \pm 4,54$
Відносна реабсорбція води, %	$99,40 \pm 0,030$	$0,1 \pm 0,02$	$99,16 \pm 0,012$ $p < 0,001$	$8,0 \pm 0,01$ $p < 0,001$
Концентраційний індекс ендogenousного креатиніну	$0,02 \pm 0,001$	$12,6 \pm 3,42$	$0,01 \pm 0,001$ $p < 0,001$	$8,3 \pm 1,85$
Концентрація білка в сечі, г/л	$0,07 \pm 0,001$	$0,8 \pm 0,07$	$0,08 \pm 0,002$ $p < 0,01$	$0,1 \pm 0,01$ $p < 0,001$
Екскреція білка, мг/хв/100г	$0,07 \pm 0,005$	$21,8 \pm 5,05$	$0,05 \pm 0,002$ $p < 0,01$	$10,8 \pm 2,78$
Екскреція білка, мг/100 мкл клубочкового фільтрату	$0,06 \pm 0,007$	$19,2 \pm 1,15$	$0,09 \pm 0,001$ $p < 0,01$	$0,1 \pm 0,01$ $p < 0,001$

Примітка: у кожній досліджуваній групі по 18 тварин; p – вірогідність різниці між показниками дослідних та інтактних тварин

Таблиця 2

**Мезор і амплітуда хроноритмів ниркового транспорту іонів натрію у тварин
в умовах гіперфункції шишкоподібної залози ($x \pm Sx$)**

Показник	Інтактні тварини		Гіперфункція шишкоподібної залози	
	Мезор	Амплітуда (%)	Мезор	Амплітуда (%)
Концентрація іонів натрію в сечі, ммоль/л	0,85±0,110	33,6±8,51	1,20±0,101 p<0,05	23,2±5,60
Екскреція іонів натрію, кмоль/хв/100г	0,08±0,012	21,7±5,56	0,08±0,007	25,0±6,22
Екскреція іонів натрію, мкмоль/100 мкл КФ	0,07±0,013	36,0±8,08	0,15±0,012 p<0,001	23,9±5,56
Концентрація іонів натрію в плазмі, ммоль/л	130,56±0,652	1,1±0,33	124,29±0,238 p<0,001	0,6±0,13
Фільтраційна фракція іонів натрію, мкмоль/хв/100г	15,60±1,160	19,4±4,98	7,21±0,461 p<0,001	18,7±4,27
Абсолютна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/хв	15,05±1,192	20,6±5,29	6,62±0,444 p<0,001	19,5±4,47
Відносна реабсорбція іонів натрію, %	96,09±0,502	1,5±0,35	91,79±0,765 p<0,001	2,4±0,56
Концентраційний індекс іонів натрію	0,01±0,001	20,8±7,78	0,01±0,003	26,0±6,13
Натрій/калієвий коефіцієнт	0,06±0,013	60,1±9,88	0,07±0,002	8,7±2,22 p<0,001
Кліренс іонів натрію, мл/хв/100г	0,001±0,0001	0,1±0,01	0,001±0,0004	22,9±5,56 p<0,01
Кліренс безнатрієвої води, мл/хв/100г	0,99±0,065	18,9±4,49	0,69±0,040 p<0,05	15,7±3,86
Проксимальний транспорт іонів натрію, мкмоль/хв	1,70±0,142	20,9±5,36	0,72±0,051 p<0,001	20,1±4,71
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль/хв	129,30±9,280	20,2±4,79	86,27±4,778 p<0,01	15,3±3,69
Проксимальний транспорт іонів натрію, мкмоль/100 мкл КФ	9,81±0,110	3,0±0,75	8,63±0,102 p<0,001	3,3±0,79
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль/100 мкл КФ	0,78±0,040	15,4±3,42	1,05±0,015 p<0,001	4,0±0,98 p<0,01

Примітка: у кожній досліджуваній групі по 18 тварин; p – вірогідність різниці між показниками дослідних та інтактних тварин

Таблиця 3

**Мезор і амплітуда хроноритмів кислоторегулювальної функції нирок
в умовах гіперфункції шишкоподібної залози ($x \pm Sx$)**

Показник	Інтактні		Гіперфункція шишкоподібної залози	
	Мезор	Амплітуда (%)	Мезор	Амплітуда (%)
pH сечі	6,23±0,072	2,8±0,72	6,97±0,073 p<0,001	2,6±0,65
Екскреція іонів водню, нмоль/хв	0,78±0,053	16,7±3,88	0,59±0,048 p<0,05	17,4±4,29
Екскреція іонів водню, нмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	0,69±0,042	14,1±3,45	1,03±0,014 p<0,001	2,8±0,72 p<0,01
Екскреція кислот, що титруються, мкмоль/хв	0,01±0,001	23,1±9,36	0,01±0,003	0,1±0,04 p<0,05
Екскреція кислот, що титруються, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	0,01±0,002	20,0±7,41	0,01±0,001	5,8±2,22
Екскреція аміаку, мкмоль/хв	0,07±0,017	24,7±6,35	0,08±0,005	7,2±1,93 p<0,05
Екскреція аміаку, мкмоль/100 мкл КФ	0,06±0,014	25,5±5,85	0,13±0,013 p<0,001	24,7±6,11
Амонійний коефіцієнт	11,06±0,185	4,4±1,11	21,38±1,520 p<0,001	18,8±4,74 p<0,05

Примітка: у кожній досліджуваній групі по 18 тварин; p – вірогідність різниці між показниками дослідних та інтактних тварин

В умовах гіперфункції шишкоподібної залози зазнавали змін параметри іонорегулювальної функції нирок. Ритм екскреції іонів натрію мав інверсний характер щодо контрольних хронограм, а його мезор вдвічі перевищував контрольні показники. У всі періоди спостереження показник вірогідно вищий, ніж в інтактних тварин. Незважаючи на низьку фільтраційну фракцію іонів натрію, абсолютна й відносна реабсорбції катіона залишалися зниженими, порушувалися фазові структури ритмів відносно контролю. У результаті, концентрація іонів натрію в сечі зростала, а в плазмі крові – знижувалась (табл. 2). Середній рівень проксимального й дистального транспорту іонів натрію в досліджувані проміжки доби був вірогідно нижчий контрольних величин, амплітуди ритмів не зазнавали істотних змін (табл. 2). Акрофаза проксимальної реабсорбції зміщувалася з 14.00 год на 20.00 год, а дистальної – з 08.00 год на 20.00 год. Архітекtonіки ритмів інвертовані щодо хронограм інтактних тварин.

Зміни показників реабсорбції іонів натрію призвели до порушень кислоторегулювальної функції нирок. Зниження екскреції іонів водню на фоні підвищення виведення іонів натрію вказувало на пригнічення роботи натрій-водневого антипорту. Про це свідчило вірогідне зростання рН сечі у всі періоди спостережень.

Динаміка екскреції кислот, що титруються, характеризувалася порушенням фазової структури ритму щодо хронограм інтактних тварин без вірогідних змін середнього рівня інтервалу спостереження й амплітуди ритму (табл. 3). Зниженню кислотності сечі сприяло і зростання екскреції аміаку. Впродовж періодів дослідження середнє значення показника становило $0,13 \pm 0,013$ мкмоль/100 мкл клубочкової фільтрації, що вдвічі перевищувало контрольні величини.

Висновки

1. У тварин, які перебували в умовах постійної темряви, змінювалася архітекtonіка ритмів більшості показників досліджуваних ренальних функцій.

2. Гіперфункція шишкоподібної залози викликала вірогідне підвищення концентрації креатиніну в плазмі крові, концентрації білка в сечі, екскреції іонів натрію.

3. У всі досліджувані проміжки доби середній рівень проксимального та дистального транспорту іонів натрію вірогідно нижчий за контроль-

ні величини, на тлі стабільної амплітуди та антифазної структури ритмів.

Перспективи подальших досліджень. Обґрунтованою є актуальність подальших досліджень стосовно з'ясування особливостей хроноритмічних перебудов функцій нирок за умов гіпер- та гіпофункції шишкоподібної залози. Перспективним є вивчення взаємин шишкоподібної залози з різними органами, у тому числі нирками.

Література

1. Недзвецкий В.С., Неруш П.О. Вплив постійного освітлення і мелатоніну на білок гліальних проміжних філаментів у різних відділах головного мозку щурів // Мед. хімія. – 2004. – Т. 6, №1. – С. 27-32.
2. Ованесов К.Б. Эпифиз, глаз и ретино-эпифизарные отношения в психофармакологическом эффекте // Современные аспекты хронофизиологии и хронофармакологии. Ставроп. гос. мед. акад. – Ставрополь, 2004. – С. 133-158.
3. Пішак В.П., Захарчук О.І., Черновська Н.В., Булик Р.Э. Хрономедицина: від теоретичних узагальнень до впровадження в клініку // Бук. мед. вісник. – 2004. – №8, ювіл. вип. – С.27-30.
4. Савина Т.А., Федотова И.Б., Полетаева И.И. и др. Отставленные эффекты раннего постнатального введения эпифизарного гормона мелатонина на аудиогенные судороги крыс линии Крушинского-Молодкиной // Ж. высш. нерв. деят-сти. – 2005. – Т. 55, №1. – С. 117-125.
5. Шумко Н.М. Хроноритмічна організація функцій нирок в умовах гіпофункції шишкоподібної залози // Одес. мед. ж. – 2005. - №1. – С. 38-42, 127,128.
6. Leproult R., Onderberger A., L'Hermite-Baleriaux M., Cauter E., Copinschi G Phase-shifts of 24-h rhythms of hormonal release and body temperature following early evening administration of the melatonin agonist agomelatine in healthy older men // Clin. Endocrinol. – 2005. – Vol.63, №3. – P. 298-304.
7. Akagi Takanori, Ushinohama Kasami, Ikesue Shoko, Yukawa Eiji, Higyuchi Shun, Hamase Kenji, Zaitu Kiyoshi. Chronopharmacology of melatonin in mice to maximize the antitumor effect and minimize the rhythm disturbance effect // J. Pharmacol. end Exp. Ther. – 2004. Vol.308, №1. – P. 378-384.

**SPECIFIC CHARACTERISTICS OF CHRONORHYTHMICAL CHANGES
OF THE RENAL FUNCTIONS UNDER CONDITIONS OF PINEAL GLAND HYPERFUNCTION***N.M.Shumko, N.V.Chernovs'ka, Yu.M.Vepriuk, Yu.V.Lomakina*

Abstract: Simulated hyperfunction of the pineal gland under darkness conditions resulted in a change of chronorhythms of the renal functions and brought on desynchronization of integral indices. In particular? The authors registered disturbances of the phase structure and an increase of the rhythm amplitude of relative water reabsorption as well as a considerable elevation of the urinary protein concentration. The rhythms of the proximal and distal transport of sodium ions acquired an antiphase structure, the transport mesor of sodium ions diminished.

Key words: pineal gland, kidneys, chronorhythms.

Bukovinian State Medical University(Chernivtsi)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №4. – P.195-199

Надійшла до редакції 22.06.2006 року

УДК 612-002.77+616.12-005.4]:612.017.2

*О.О.Якименко, Г.А.Тимченко, О.Є.Кравчук***СЕЗОННІ КОЛИВАННЯ ІМУННОГО СТАТУСУ У ХВОРИХ
НА РЕВМАТИЗМ, ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ЧИ ЇХ ПОЄДНАННЯ**Кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб і терапії
Одеського державного медичного університету

Резюме. Імунна система дуже чутлива до коливань біологічних ритмів. Результати дослідження є предметом нового підходу до генезу ревматизму у поєднанні з ішемічною хворобою серця (ІХС) у порівнянні з хворими лише з ІХС і лише з ревматизмом. Це пов'язано з обопільним ускладненням цих двох патологій через латентний ревматизм. Ці пацієнти мають більш виразні зміни іму-

нологічних ознак і потребують більш серйозного лікування. Було доведено, що найкраща терапевтична ефективність спостерігається коли використовують комплексне лікування, яке включає комплекс фармакологічного лікування DMW і MMW терапію.

Ключові слова: ревматизм, ішемічна хвороба серця (ІХС).

Вступ. Системам організму людини на різних рівнях властиві особливості адаптації, зумовлені біологічними ритмами. Природа цих коливань до кінця не з'ясована. Вважають, що в їх формуванні беруть участь як екзогенні, так і ендогенні чинники [4,5].

Найбільшого значення набувають добові та сезонні біоритми. Біологічне значення добових та сезонних коливань спрямоване на підтримання максимального рівня діяльності нервової, ендокринної, імунної та інших фізіологічних систем. Розробка лікувальних комплексів повинна здійснюватися з урахуванням ритмічних коливань стану організму і характеру патологічних змін [2,3,4].

Перебіг серцево-судинних захворювань залежить також від сезонів року. Зв'язок патології серцево-судинної системи із сезонними біоритмами фізіологічних, біохімічних та імунних процесів не викликає сумніву. Відповідно до вимог клініки необхідно визначити наскільки змінюється діапазон імунних зрушень при різних патологічних станах організму. Враховуючи варіабельність функціонування імунної системи залежно від біоритмічної мінливості, можна оптимізувати лікування, беручи до уваги сезон року [1,6].

Мета дослідження. Визначити сезонні зміни імунологічної реактивності хворих на ревматизм поєданого з ІХС порівняно з хворими на ревма-

тизм і на ІХС на підставі хронобіологічних та клініко-функціональних досліджень.

Матеріал і методи. Обстежено 100 хворих (І група) на ревматизм в'ялого, латентного перебігу, поєданого з ІХС, віком від 40 до 70 років, а також 30 хворих (ІІ група) тільки на ревматизм латентного перебігу без клінічних ознак ІХС (аналогічного віку і статі) і 50 хворих (ІІІ група) на ІХС. У дослідження включено хворих І-ІІ ступеня вади і мінімальним та середнім ступенями активності ревматичного процесу (І, ІІ) за класифікаціями Насонової В.А., Бронзова І.А. (1978).

З метою вироблення критеріїв норми показників, які характеризують ступінь активності запального процесу, імунний статус, ліпідний обмін і стан процесів ПОЛ і АОС досліджені в 30 практично здорових осіб, ідентичних з обстеженими хворими за статтю та віком.

Для об'єктивної клінічної оцінки початкового стану хворих на ревматизм, ефективності проведеного лікування діагноз встановлювали на основі уніфікованих діагностичних критеріїв, затверджених на об'єднаному Пленумі ревматологів і ортопедо-травматологів України (2003).

Для діагностики ІХС використовували діагностичні критерії, запропоновані Нью-Йоркською кардіологічною асоціацією (1994). Дослідження імунологічної реактивності проводили за загальноприйнятими методиками

Таблиця

Лабораторні показники імунного статусу хворих на ревматизм в поєднанні з ІХС порівняно з хворими на ревматизм, ІХС та контролем залежно від сезону (M±m)

Показники	Контроль		Ревматизм у поєднанні з ІХС		Ревматизм		ІХС	
	Зима	Літо	Зима	Літо	Зима	Літо	Зима	Літо
Нейтрофіли, Г/л	4,37±0,1	4,2±0,11	5,0±0,05	4,8±0,05	4,8±0,03	4,5±0,03	4,68±0,1	4,3±0,1
Нейтрофіли, %	69,2±0,13	68,01±0,1	71,4±0,21	70,1±0,2	70,8±0,1	69,5±0,1	70,3±0,3	68,3±0,1
Лімфоцити, %	26,9±0,3	28,1±0,1	19,3±0,37	20,3±0,21	24,1±0,4	21,3±0,2	25,3±0,31	26,4±0,25
0-лімфоцити, %	18,0±0,84	17,3±0,7	29,3±0,8	28,2±0,9	25,1±0,6	23,8±0,7	22,0±0,9	18,3±0,4
Фагоцитарний індекс	35,8±0,69	38,8±0,75	11,8±0,71	18,8±0,8	17,2±0,1	20,31±0,1	28,9±0,75	36,0±0,96
Адгезія Е-РОН, %	22,1±0,44	20,0±0,4	17,1±0,43	16,8±0,41	20,0±0,3	15,0±0,3	21,2±0,1	14,0±0,1
ЛПІ	0,52±0,03	0,48±0,03	1,17±0,05	1,10±0,05	1,01±0,03	1,0±0,3	0,9±0,04	0,7±0,4
ЛТІ	5,06±0,53	4,9±0,53	8,2±0,23	7,8±0,2	6,5±0,6	5,7±0,2	6,1±0,59	4,5±0,51
IgA, г/л	2,43±0,99	2,31±0,76	2,72±0,19	2,63±0,14	2,17±0,12	2,11±0,14	2,3±0,08	2,1±0,01
IgG, г/л	13,68±0,2	12,8±0,2	15,8±0,23	15,0±0,12	14,2±0,3	11,9±0,4	14,11±0,20	13,11±0,21
IgM, г/л	1,7±0,69	1,8±0,73	1,0±0,02	1,2±0,02	1,4±0,09	1,3±0,09	1,5±0,06	1,7±0,06
ЦІК, од	4,9±0,26	4,6±0,23	10,9±0,6	10,1±0,5	9,5±0,11	8,7±0,12	8,3±0,23	7,3±0,2

Примітка. $p < 0,05-0,01$ для всіх показників

К.А.Лебедева, И.Д.Понякиной [6] з оцінкою основних показників клітинного та гуморального імунітету (нейтрофіли, лімфоцити, 0-лімфоцити, фагоцитарний індекс, адгезія Е-РОН, ЛПІ, ЛТІ, IgA, IgM, IgG, ЦІК).

Математичний аналіз всіх параметрів досліджень оброблявся методом непараметричної статистики з використанням критерію Вілкоксона, медіанного тесту, тесту Круска-Уолліса для оцінки вірогідності результатів дослідження. Фактичні матеріали оброблені на ПЕВМ „Pentium” із використанням статистичних програм „Statgraf”.

Результати дослідження та їх обговорення.

При порівняльному аналізі імунного статусу визначені більш істотні зміни у хворих із поєднаною патологією порівняно з хворими на ревматизм та ІХС (табл.). У хворих на ревматизм в поєднанні з ІХС спостерігали зниження лімфоцитів на 28% (при ревматизмі на 10%, при ІХС на 6%). Відзначено збільшення числа 0-клітин (при ревматизмі в поєднанні з ІХС на 62%, ревматизмі – на 39%, ІХС на 22%) порівняно з контролем. Спостерігалося зниження фагоцитарної активності нейтрофілів (зменшення ФІ при ревматизмі в поєднанні з ІХС у 3 рази, при ревматизмі – у 2,1 рази, при ІХС – в 1,2 рази), що свідчить про наявність хронічного запалення. Дослідження показників гуморальної ланки імунітету виявило певний дисбаланс імуноглобулінів основних класів, при цьому відмічалось вірогідне підвищення концентрації IgA, IgG, зниження IgM.

Всі показники при поєднаній патології суттєво відрізнялися від показників хворих на ревматизм і ІХС. ЛПІ при ревматизмі в поєднанні з ІХС підвищилось у 2,2 рази, при ревматизмі – в 1,9 рази, при ІХС – в 1,7 рази порівняно з контролем.

Підвищення ЛПІ у хворих на ревматизм у поєднанні з ІХС вказує на зниження імунітету і наявність хронічної інфекції. ЛТІ у хворих на

ревматизм в поєднанні з ІХС підвищився в 1,6 рази, у хворих на ревматизм – на 1,3 рази, у хворих на ІХС – в 1,2 рази.

ЛТІ є показником наявності та ступеня розвитку імунодефіциту. У хворих спостерігалось вірогідне збільшення вмісту ЦІК у 2,2 рази при ревматизмі в поєднанні з ІХС, при ревматизмі – в 1,9 рази, при ІХС – 1,7 рази, що може зумовлюватися більш вираженим аутоімунним характером запального процесу.

При оцінці сезонних коливань імунного статусу у хворих всіх трьох груп виявлені покращання лабораторних показників влітку, але в групі хворих на ревматизм та ІХС вони значно менші, що пояснює тяжкість перебігу поєднаної патології.

Висновок

Виявлені сезонні коливання імунної реактивності у хворих на ревматизм у поєднанні з ІХС взимку порівно з літнім періодом. Тому доцільно пропонувати диференційований підхід до лікування залежно від сезону.

Перспективи подальших досліджень. Імунологічні дослідження в цьому напрямку мають великі перспективи, зважаючи на те, що імунологічні поломки впливають на загальний стан організму, перебіг захворювання, нюанси лікування та профілактики. Різниця в зимовий і літній періоди настільки велика, що примушує шукати диференційний підхід для цих різних сезонів.

Література

1. Бажора Ю.І., Запорожан В.М., Кресюн В.Й., Годзієва І.М. Клінічна імунологія. - Одеса: Одеський держ. мед. ун-т, 2000. - 381с.
2. Пішак В.П., Захарчук О.І., Пішак О.В. Шишкородібне тіло і хроноритми імунної системи. - Чернівці: Прут, 1997. - 272 с.

3. Пішак В.П., Ташук В.К., Полянська О.С., Бойчук Т.М. Хроноритмологічна детермінованість захворювань серцево-судинної системи // Бук. мед. вісник. - 2000. - №1. - С.3-9.
4. Заславская Р.М. Хронодиагностика и хроноterapia сердечно-сосудистых заболеваний . - М.: Медицина, 1993. - 397с.
5. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. Хронобиология и хрономедицина. - М.: Триада. - X, 2000. - 488с.
6. Лебедева К.А., Понякина И.Д. Иммунограмма в клинической практике. - М.: Наука. - 1990. - 224с.

SEASONAL VARIATIONS OF IMMUNE STATUS IN PATIENTS WITH RHEUMATISM COMBINED WITH ISHEMIC HEART DISEASE AND THEIR COMBINATION

O.O.Yakimenko, G.A.Tymchenko, O.Ye.Kravchuk

Abstract. The immune system is very sensitive to changes of biological rhythms. The results of the investigation is a subject of a new approach to the genesis of rheumatism in combination with ishechemic hearty disease (IHD) in comparison with patients only with IHD and only with rheumatism. That is connected with a mutual complication of these two pathologies because of the latent rheumatism. These patents have more evident changes of immunological features and need more serious treatment. It has been corroborated that the best therapeutical efficiency is observed, while using multimodal-ity treatment which includes a combination of pharmacological treatment and DMW- and MMW-therapies.

Key words: rheumatism, ischemic heart disease (IHD)

State Medical University (Odessa)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №4.- P.199-201

Надійшла до редакції 21.06.2006 року

УДК 612.45:612.017.2:612.273.2]-019

О.В.Ясінська

ВПЛИВ ГІПОБАРИЧНОЇ ГІПОКСІЇ НА ФУНКЦІЮ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ СТАТЕВОНЕЗРІЛИХ ЩУРІВ ЗА РІЗНОЇ ТРИВАЛОСТІ ФОТОПЕРІОДУ

Кафедра фізіології (зав. – проф. С.С.Ткачук)
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

Резюме. Застосована модель гіпобаричної гіпоксії (еквівалентна 4000м над рівнем моря, по 6 год щодня протягом 7 днів) за різної довжини фотоперіоду викликає зниження вмісту глюкокортикоїдів у плазмі крові статевонезрілих щурів, що супроводжується змінами

відносної маси надниркових залоз. У самців та самок спостерігаються подібні зміни.

Ключові слова: гіпобарична гіпоксія, фотоперіод, надниркові залози, глюкокортикоїди.

Вступ. Одним з універсальних механізмів опосередкування дії зовнішнього середовища на клітину є гіпоксія, яка здійснює як адаптогенний, так і патогенний вплив на різних рівнях організму [3]. Для неї характерна наявність поліорганичних морфо-функціональних порушень, які формуються на системному рівні за участі нейроендокринної системи [1] і прояви яких залежать від тривалості дії та тяжкості впливу гіпоксії, стану організму (вік, стать) та наявності впливу інших факторів зовнішнього середовища – температури, періоду доби, сезону року тощо [2]. Підвищення функціональної активності надниркових залоз за помірної дії гіпоксії супроводжується збільшенням їх маси, а за дії гострої гіпоксії або поєднання її з іншими стресовими чинниками спостерігається їх функціональне виснаження та дегенеративні зміни [4]. Залишається нез'ясованим характер реагування надниркових залоз статевонезрілих щурів на поєднану дію гіпоксії та зміненого фотоперіоду.

Мета дослідження. Вивчити характер змін глюкокортикоїдпродукуючої функції надниркових залоз у відповідь на поєднану дію тривалої переривчастої гіпобаричної гіпоксії та різної довжини фотоперіоду.

Матеріал і методи. Дослідження проведені на 60 білих лабораторних безпорідних щурах одномісячного віку середньою масою 0,052 кг, з них 30 самців та 30 самок. За умов гіпобаричної гіпоксії, яку створювали у проточній барокамері шляхом розрідження повітря до величини, що відповідає висоті 4000 м над рівнем моря, зі швидкістю “підйому” 0,4 км/хв, тварин утримували по 6 год щодня протягом 7 діб за різних фотоперіодичних режимів: природного освітлення, постійного освітлення інтенсивністю 500 лк та постійної повної темряви (змінений світловий режим запроваджували за добу до застосування гіпоксії). Згідно умов досліду всі тварини були поділені на 6 груп по 5 тварин кожна. Наступного дня після закінчення гіпоксичного впливу всіх

тварин декапітували під легким ефірним наркозом, кров збирали та центрифугували, сироватку використовували для імуноферментного визначення кортизолу [5]. Надниркові залози вирізали на холоді, зважували на торсійних терезах та розховували їх відносну масу.

Статистичну обробку результатів здійснювали за методом варіаційної статистики з використанням критерію t Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення.

Застосування гіпобаричної гіпоксії на тлі фотоперіодів різної тривалості призвело до змін функціональної активності кори надниркових залоз статевонезрілих самців щурів, що проявилось зменшенням вмісту глюкокортикоїдів у сироватці крові, практично в усіх дослідних групах.

Гіпобарична гіпоксія на тлі природного освітлення призвела до зниження вмісту глюкокортикоїдів на 21,9% порівняно з показником у інтактних самців. Одночасно з цим знизилася й відносна маса надниркових залоз (табл.1). Указані зміни можуть свідчити про зниження функціональної активності пучкової зони кори надниркових залоз у період формування адаптації до гіпоксії.

Зниження вмісту кортизолу виявлено у сироватці тварин дослідних груп, які перебували за

умов зміненого фотоперіоду. При застосуванні гіпоксії та тлі постійного освітлення рівень глюкокортикоїдів знижувався на 38,7% порівняно з контрольними показниками та на 21,5% порівняно з показниками тварин, яким проводилися сеанси гіпоксії на тлі природного освітлення. Однак не виявлено різниці за вмістом кортизолу між нормоксичними та гіпоксичними тваринами за цього режиму освітлення.

За гіпоксії на тлі постійної темряви вміст кортизолу у крові статевонезрілих самців практично не відрізнявся від такого у контрольних тварин, однак цей показник у 1,3 раза вищий, ніж у тварин, що перебували за нормоксії на тлі постійної темряви та за гіпоксії на тлі природного освітлення.

Функція та відносна маса надниркових залоз статевонезрілих самок, як і у самців такого ж віку, суттєво змінюється за дії гіпобаричної гіпоксії та зміненого фотоперіоду (табл. 2). У самок, яким проводилися сеанси гіпобаричної гіпоксії на тлі природного освітлення, вміст глюкокортикоїдів у сироватці крові на 18,5% нижчий за вміст цих гормонів у крові інтактних тварин.

Зміни режиму освітлення обох напрямків призвели до більш стійкого зниження вмісту

Таблиця 1

Відносна маса наднирників та вміст кортизолу у плазмі крові статевонезрілих самців щурів за поєднаної дії гіпоксії та зміненого фотоперіоду, M±m

	Природне освітлення, нормоксія 1	Природне освітлення, гіпоксія 2	Постійне освітлення, нормоксія 3	Постійне освітлення, гіпоксія 4	Постійна темрява, нормоксія 5	Постійна темрява, гіпоксія 6
Відносна маса залоз, мг/100г маси тіла	32,42±3,302	26,90±2,244 p1>0,05	30,77±2,953 p1>0,05	27,43±1,741 p1>0,05 p2>0,05 p3>0,05	25,58±0,8681 p1>0,05 p3>0,05	29,18±0,8959 p1>0,05 p2>0,05 p4>0,05 p5>0,05
Кортизол нмоль/л	108,5±5,119	84,69±2,559 p1<0,01	69,69±5,699 p1<0,001	66,50±3,121 p1<0,001 p2<0,005 p3>0,05	82,24±5,224 p1<0,01 p3>0,05	109,3±5,539 p1>0,05 p2<0,01 p4=0,001 p5<0,01

Примітка. тут і в табл. 2 p₁– вірогідність відносно групи 1; p₂– вірогідність відносно групи 2; p₃–вірогідність відносно групи 3; p₄–вірогідність відносно групи 4; p₅ – вірогідність відносно групи 5.

Таблиця 2

Відносна маса надниркових залоз та вміст кортизолу у плазмі крові статевонезрілих самок щурів за поєднаної дії гіпоксії та зміненого фотоперіоду, M±m

	Природне освітлення, нормоксія 1	Природне освітлення, гіпоксія 2	Постійне освітлення, нормоксія 3	Постійне освітлення, гіпоксія 4	Постійна темрява, нормоксія 5	Постійна темрява, гіпоксія 6
Відносна маса наднирників, мг/100г маси тіла	31,90±0,8460	26,78±1,510 p1<0,05	28,53±2,092 p1>0,05	27,19±0,9568 p1<0,05 p2>0,05 p3>0,05	26,34±1,780 p1<0,05 p3>0,05	25,57±1,511 p1<0,05 p2>0,05 p4>0,05 p5>0,05
Кортизол, нмоль/л	130,5±3,990	106,4±16,70 p1<0,05	72,94±4,660 p1<0,001	51,39±4,828 p1<0,001 p2<0,001 p3<0,05	61,17±5,488 p1<0,001 p3>0,05	100,6±8,283 p1<0,05 p2<0,01 p4<0,005 p5=0,005

глюкокортикоїдів у крові самок. За поєднаної дії гіпоксії та постійного освітлення вміст глюкокортикоїдів у самок був найнижчий з усіх груп дослідження і складав лише 39,4% від показника інтактних тварин. Це на 29,5% менше порівняно з тваринами, які зазнавали впливу гіпобаричної гіпоксії на тлі природного освітлення. За поєднаної дії гіпобаричної гіпоксії та постійної темряви вміст гормонів значно вищий за значенням порівняно з нормоксією за цих умов освітлення і наближався до значення інтактних тварин, відрізняючись від нього лише на 22,9%. Цікаво, що за поєднаної дії гіпобаричної гіпоксії та постійної темряви вміст глюкокортикоїдів у крові статевонезрілих самок вірогідно не відрізнявся від вмісту гормонів самок, які зазнавали дії гіпоксії на тлі природного освітлення, тоді як за постійного освітлення вміст глюкокортикоїдів у крові цих тварин удвічі менший.

Вміст глюкокортикоїдів у крові статевонезрілих тварин обох статей за застосованих впливів зазнавав однонаправлених змін, які прямо корелювали між собою ($p=95\%$).

Зниження вмісту глюкокортикоїдів у нашому досліді можливо зумовлене надмірною стресовою реакцією статевонезрілих тварин на початку досліду та швидким виснаженням стресреалізуючих систем або рання активація стреслімітуючих систем [6]. За нашими даними, в інтактних статевонезрілих щурів вміст глюкокортикоїдів вищий, ніж у статевозрілих, що може бути ознакою їх високої стресової готовності. Вважають, що тварини з високою стресовою готовністю не здатні активно пристосовуватися до середовища з високою невизначеністю життєвоважливих впливів. При виснаженні стресреалізуючих механізмів такі тварини пасивно пристосовуються, ізолюються від різних стимулів, що знижує енерговитрати і підвищує резистентність до гіпоксії.

Висновки

1. Функціональна активність пучкової зони надниркових залоз статевонезрілих щурів знижу-

ється у відповідь на поєднану дію тривалої переривчастої гіпобаричної гіпоксії у період формування адаптації до гіпоксії.

2. Зміни тривалості фотоперіоду суттєво впливають на характер реагування глюкокортикоїдпродукуючої функції надниркових залоз статевонезрілих щурів на гіпоксію: за постійного освітлення функція пригнічується, а за постійної темряви утримується на рівні інтактних тварин.

3. Вміст глюкокортикоїдів у крові статевонезрілих тварин обох статей за застосованих впливів зазнає однонаправлених змін у відповідь на поєднану дію тривалої переривчастої гіпобаричної гіпоксії та різної довжини фотоперіоду.

Література

1. Вишневский А.А., Закиров Д.З., Яковлев В.М. и др. Эндокринные и мессенджерные системы при адаптации к условиям высокогорья // Пробл. эндокринологии. – 2003. – Т.49, № 1. – С.53-56.
2. Заморський І.І., Пішак В.П., Ходоровський Г.І. Вплив мелатоніну на рівень кортикостерону і пролактину в плазмі крові щурів за різної довжини фотоперіоду та гострої гіпоксії // Ендокринологія. – 2000. – Т.5, №1. – С. 22-28.
3. Иванов С.В., Олійник С.А., Репетува Я.Д., Фурторний С.М. Окисний стрес та гіпоксичні стани: погляд на проблему // Військ. медицина України. – 2005. – Т.5, №1. – С.78-86.
4. Молодых О.П., Лушникова Е.А., Колдышева Е.В. и др. Тканевая реорганизация коры надпочечников крыс при гипоксических воздействиях и их коррекция нероботилом // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1999. – №5. – С.588.
5. Резников А.Г. Методы определения гормонов. Справочное пособие. – К.: Наукова думка, 1980. – 400с.
6. Толочков А.В., Введенская О.В., Большакова Т.Д. и др. Кортикостерон крови и устойчивость к гипоксии в процессе оперантного обучения и возникновения приобретенной беспомощности // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1999. – №7. – С. 29-31.

THE EFFECT OF HYPOBARIC HYPOXIA ON THE ADRENAL FUNCTION OF SEXUALLY IMMATURE ALBINO RATS UNDER A VARYING DURATION OF THE FOTOPERIOD

O. V. Yasins'ka

Abstract. The used model of hypobaric hypoxia (equivalent to 4000m above the sea level, 6 hours per day during 7 days) under a varying duration of photoperiodic duration brings on a decrease of the blood plasma content of glucocorticoids in sexually immature accompanied changes of relative mass of the adrenal glands. Similar changes are observed in males and females.

Key words: hypobaric hypoxia, photoperiod, adrenal glands, glucocorticoids.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №4. – P.201-203

Надійшла до редакції 20.06.2006 року

УДК 612.822.8:616.152.21-053.9:577.3

*Э.О.Асанов, А.В.Писарук, Н.Д.Чеботарев***СУТОЧНЫЕ РИТМЫ ВЕГЕТАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ
У ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ: ВЛИЯНИЕ ГИПОКСИЧЕСКИХ ТРЕНИРОВОК**Отдел клинической физиологии и патологии внутренних органов (зав. – акад. АМН Украины, проф. О.В.Коркушко)
Института геронтологии АМН Украины, г. Киев

Резюме. Изучено влияние гипоксических тренировок на суточные ритмы вегетативной активности у пожилых людей (60-74 года, 28 чел.). Показано, что гипоксические тренировки оказывают нормализующее воздействие на суточные ритмы вегетативной активности у лю-

дей пожилого возраста и могут быть рекомендованы для коррекции нарушений суточных ритмов вегетативной регуляции организма у людей пожилого возраста.

Ключевые слова: вегетативная регуляция, суточные ритмы, гипоксические тренировки.

Введение. В процессе старения вследствие морфологических и функциональных изменений вегетативная регуляция функций организма ухудшается. Данные спектрального анализа ритма у здоровых лиц в возрасте от 20 до 90 лет свидетельствуют о закономерном снижении вариабельности ритма сердца (ВРС) – высокочастотной (HF) и низкочастотной (LF). Это отражает снижение при старении как парасимпатической, так и симпатической активности [4,5].

В течение суток активность симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы закономерно изменяется. Ранее нами показано, что при старении происходят нарушения циркадианных ритмов вегетативной регуляции функций организма [4,5].

Перспективным методом коррекции нарушений суточных ритмов вегетативной регуляции в старости могут быть интервальные нормобарические гипоксические тренировки (ИНГТ), так как они благоприятно влияют на различные функции организма [1-3,6]. В основе метода лежит развитие в организме комплекса адаптивных реакций в ответ на гипоксический стресс. Развитие основных эффектов гипоксических тренировок происходит на границе индивидуального переносимого уровня гипоксии под влиянием интермиттирующего гипоксического влияния [1-3].

ИНГТ достаточно широко применяются в клинической и профилактической медицине. В тоже время опыта их использования у людей пожилого возраста недостаточно. Практически не изучено влияние ИНГТ на суточные ритмы вегетативной регуляции.

Цель исследования. Изучить влияние ИНГТ на суточные ритмы вегетативной регуляции у пожилых людей.

Материал и методы. Обследованы практически здоровые пожилые (60-74 года, 28 чел.) люди. При отборе практически здоровых людей с помощью клинических и инструментальных методов исследования исключалась патология сердечно-сосудистой, дыхательной эндокринной и других систем организма.

ИНГТ проводили на аппаратном комплексе “Гипотрон” (Украина). Курс тренировок состоял из 10 ежедневных сеансов, каждый из которых включал в себя чередующиеся циклы 5-минут-

ного дыхания гипоксической смесью и 5-минутного дыхания атмосферным воздухом (всего 3 пятиминутных цикла дыхания гипоксической смесью).

Одним из наиболее важных факторов лечебного воздействия является уровень гипоксии, при котором проводятся тренировки. С одной стороны, гипоксия должна быть достаточно выраженной, чтобы лечебный эффект был максимальным. С другой стороны, при чрезмерном гипоксическом воздействии могут развиваться нежелательные побочные явления. Поэтому при подборе тренирующего уровня гипоксии мы использовали индивидуальный подход. С этой целью перед курсом гипоксических тренировок для определения индивидуального порога проводили гипоксическую пробу.

Более подробно методика проведения гипоксической пробы описана нами ранее [3].

До и после курса ИНГТ в течение суток обследуемым проводилась непрерывная регистрация ЭКГ с помощью программно-аппаратного комплекса “PP-101/24” фирмы “Сольвейг” (Украина).

Анализ ВРС выполнен в соответствии с международными стандартами [7]. Для анализа волновой структуры сердечного ритма использовался метод расчета спектра мощности, базирующийся на быстром преобразовании Фурье. Рассчитывалась мощность компонента сердечного ритма в двух диапазонах частот: 0,15-0,4 Гц (HF) и 0,04-0,15 Гц (LF). Расчет спектра проводился для всех 5-минутных стационарных участков суточной записи RR-интервалов. В соответствии с общепринятыми представлениями мощность HF-колебаний отражает парасимпатическую активность, мощность LF-колебаний – барорефлекторную активность, а отношение LF/HF является показателем симпатовагального баланса [4,7]. Амплитуду циркадианных ритмов изученных показателей оценивали рассчитывая циркадный индекс – отношение средних значений показателя днем и ночью. Для каждого обследованного рассчитывали средние значения показателей ВРС за сутки.

Полученные данные обработаны методами вариационной статистики, достоверность изменений средних величин определяли в соответствии с критерием t Стьюдента.

Таблица

Циркадные индексы спектральных показателей ВРС у пожилых здоровых людей в разное время суток до и после курса интервальных нормобарических гипоксических тренировок (M±m)

Показатели	До ИНГТ		После ИНГТ	
	день	ночь	день	ночь
LF, мс ²	487±20	651±38	456±25	589±31
HF, мс ²	257±12	373±11	212±32	403±12*
LF/HF	1,89±0,04	1,73±0,06	2,15±0,05*	1,46±0,06*
Циркадные индексы				
LF	0,75±0,09		0,95±0,09	
HF	0,70±0,05		0,54±0,05*	
LF/HF	1,09±0,07		1,49±0,11*	

Примечание. * - $p < 0,05$ по сравнению с соответствующими показателями до курса интервальных нормобарических гипоксических тренировок

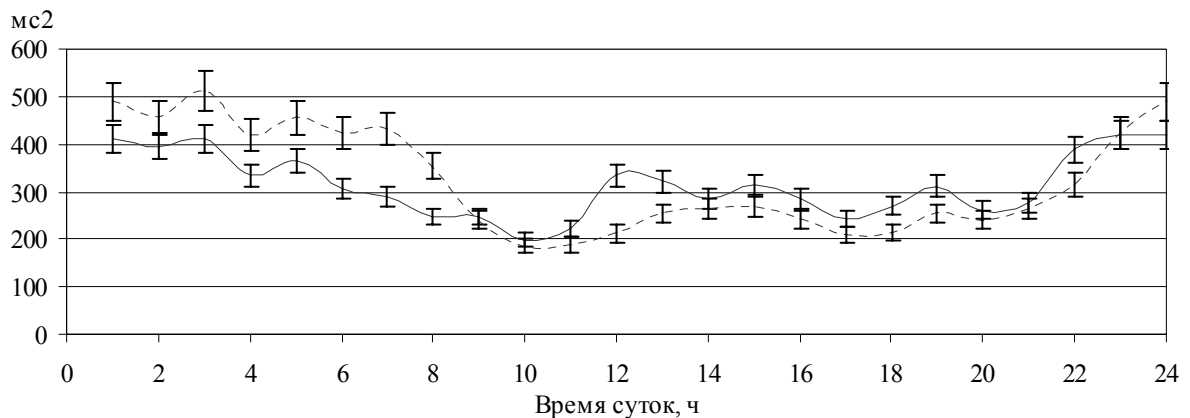


Рис. 1. Суточная динамика высокочастотных колебаний ритма сердца (HF) у здоровых пожилых людей до (сплошная линия) и после (пунктирная линия) курса интервальных нормобарических гипоксических тренировок

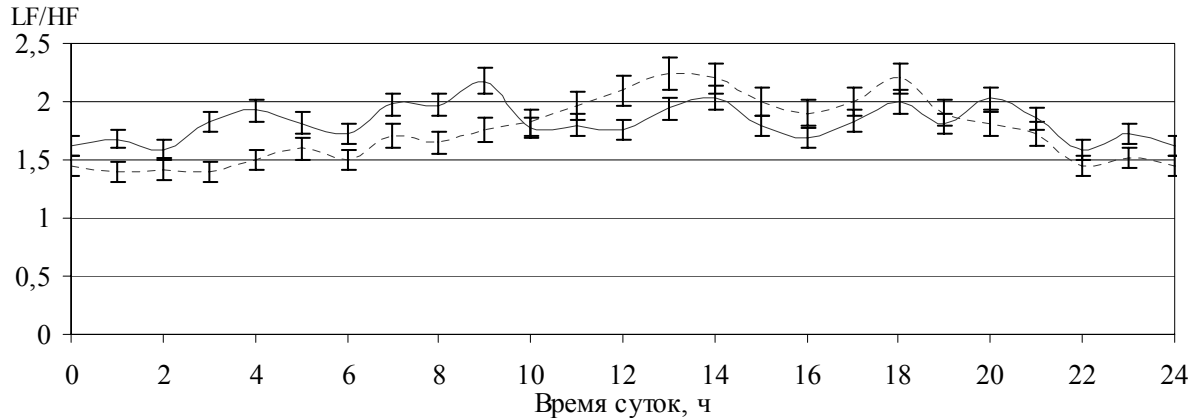


Рис. 2. Суточная динамика симпатовагального индекса у здоровых пожилых людей до (сплошная линия) и после (пунктирная линия) курса интервальных нормобарических гипоксических тренировок

Результаты исследования и их обсуждение.

Как известно, в норме в дневное время суток колебания сердечного ритма в диапазоне HF существенно ниже, чем в вечернее и ночное время [4,8]. Эти различия характеризуют суточную динамику парасимпатической активности, что соответствует общепринятым представлениям о повышении ночью тонуса вагуса. При этом, как установлено нами ранее, у пожилых людей увеличение высокочастотных колебаний ритма сердца (HF) в ночное время суток менее выражено, по сравнению с молодыми людьми и циркадный индекс у них приближается к единице. Это свидетельствует о снижении амплитуды суточного ритма парасимпатического тонуса [4,5].

Проведенные исследования показали, что в результате курса ИНГТ, достоверно повышается активность HF в ночное время суток (рис. 1). При этом циркадный индекс высокочастотных колебаний снижается, что свидетельствует об увеличении амплитуды суточного ритма парасимпатической активности (табл.). Учитывая возрастное снижение амплитуды этого ритма, данные изменения можно расценивать как благоприятные.

В норме в дневное время, по сравнению с ночным, преобладает активность симпатического отдела ВНС [4,8]. Анализ ВРС не позволяет точно оценить уровень симпатической активности. Известно, что ее рост приводит к увеличению симпатовагального индекса (LF/HF) [4,7,8]. При

этом в дневное время суток как у молодых, так и у пожилых людей увеличивается индекс LF/HF [4]. При старении, как показали исследования, проведенные нами ранее, уменьшается амплитуда циркадианных ритмов и симпатическая активность у пожилых людей выше в ночное время суток [4,5]. Вследствии курса ИНГТ активность симпатического отдела ВНС в дневное время у пожилых людей повышается (рис. 2). Это приводит к росту амплитуды циркадианных ритмов симпатической активности, о чем свидетельствует увеличение циркадианного индекса LF/HF (табл.).

Вывод

Интервальные нормобарические гипоксические тренировки имеют нормализующее воздействие на суточные ритмы вегетативной активности и могут быть рекомендованы для коррекции их нарушений у людей пожилого возраста.

Литература

1. Березовський В.А., Горбань Е.М., Левашов М.І., Сутковий А.Д. Технологія підвищення резистентності організму за допомогою гіпокситерапії (метод. рекомендації). - Київ: МОЗ України, 2000. - 24 с.
2. Колчинская А.З., Цыганова Т.Н., Остапенко Л.А. Нормобарическая интервальная гипоксическая тренировка в медицине и спорте. – М.: Медицина, 2003. – 408 с.
3. Коркушко О.В., Асанов Э.О., Шатило В.Б., Маковская Л.И. Эффективность интервальных нормобарических гипоксических тренировок у пожилых людей // Пробл. старения и долголетия.- 2004.- №2. - С. 155-161.
4. Коркушко О.В., Писарук А.В., Шатило В.Б. и др. Анализ variability ритма сердца в клинической практике (возрастные аспекты). – Киев, 2002. – 190 с.
5. Коркушко О.В., Писарук А.В., Чеботарев Н.Д. Циркадные ритмы кардиореспираторной системы при старении // Клини. геронтол. – 2000. – N 7- 8. - С. 6-10.
6. Fletcher E.C. Invited review: Physiological consequences of intermittent hypoxia: systemic blood pressure // J. Appl. Physiol.- 2001.- V. 90, №4. - P.1600-1605.
7. Heart rate variability. Standard of measurement, physiological, and clinical use. Task Force of European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology // Europ. Heart J.- 1996.- V. 17.- P. 354-381.
8. Muller J.E., Toffer G.H. Circadian variation and cardiovascular disease // N. Engl. J. Med. - 1991. - №4. - P. 1038-1039.

CIRCADIAN RHYTHMS OF AUTONOMIC ACTIVITY IN ELDERLY PEOPLE: INFLUENCE OF HYPOXIC TRAININGS

E.O.Asanov, A.V.Pisaruk, N.D.Chebotarev

Abstract. Influence of hypoxic trainings on circadian rhythms of autonomic activity in 28 elderly people is investigated. It is shown, that hypoxic trainings show normalizing influence on circadian rhythms of autonomic activity in elderly people and can be recommended for correction of abnormalities of circadian rhythms of autonomic regulation in elderly people.

Key words: autonomic regulation, circadian rhythms, hypoxic trainings.

Institute of gerontology AMS of Ukraine (Kiev)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №4.- P.204-206

Надійшла до редакції 27.06.2006 року

Оригінальні дослідження

УДК 616.361 – 089.168.1: 616.36 – 008.8

*С.В.Бирюкова, В.Ф.Дьяченко, Ю.А.Ягнюк, Л.М.Марющенко,
А.В.Пятаков, А.И.Ягнюк, А.В.Бакуменко*

ИЗУЧЕНИЕ СВЯЗИ МИКРОБНОГО ПЕЙЗАЖА ЖЕЛЧИ С ХАРАКТЕРОМ ТЕЧЕНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА У БОЛЬНЫХ С ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ЖЕЛЧНЫХ ПУТЕЙ

Институт микробиологии и иммунологии им. И.И.Мечникова АМН Украины, г. Харьков
Харьковский государственный медицинский университет

Резюме. Бактериологические исследования выявили бактериохолию у 93,2% пациентов с хирургической патологией желчевыводящих путей. Установлено, что важную роль в возникновении гнойно-воспалительных осложнений после операции на желчных путях имеет

наличие у пациентов с бактериохолией тяжелой сопутствующей патологии - сахарного диабета, ожирения, хронического алкоголизма и др.

Ключевые слова: бактериохолия, желчь, микробный пейзаж.

Вступление. Гнойно-воспалительные осложнения в хирургии желчевыводящей системы продолжают оставаться актуальной медицинской проблемой. Несмотря на широкое использование антибактериальных, иммуностимулирующих, гемостатических препаратов, качественного шовного материала, миниинвазивных технологий, частота гнойно-септических процессов после открытой холецистэктомии составляет 3,9-14,8%, после лапароскопических холецистэктомии этот показатель колеблется от 0,8 до 4,2% [6,10].

Многочисленное увеличение риска возникновения гнойных осложнений в случае повреждения стенки желчного пузыря во время проведения оперативного вмешательства на органах брюшной полости позволило некоторым исследователям [2,7] предположить, что желчь может быть источником гноеродной инфекции в послеоперационном периоде.

Стерильная в физиологических условиях желчь при определенных обстоятельствах может контаминироваться через воротную вену или через двенадцатиперстную кишку в результате нарушения адекватного функционирования сфинктера Одди [10].

Присутствие аэробной и анаэробной микрофлоры в желчи отмечено у 22-60% больных с острым холециститом, у 50-98% больных с хроническим холециститом, у 58-95% пациентов с холедохолитиазом [1,3,8].

В то же время существует точка зрения [11], согласно которой риск возникновения гнойных осложнений после холецистэктомии не связан с характером и степенью бактериохолии, выявленной у больных до операции.

Цель исследования. Изучить микробный пейзаж желчи и сопоставить данные бактериологического анализа с характером течения послеоперационного периода у пациентов с хирургической патологией органов желчевыделения.

Материал и методы. Обследовано 96 больных с хирургической патологией желчных путей,

находившихся на стационарном лечении в ГКБ №26 и №31 в 2003-2005 гг. Хронический холецистит диагностирован у 54 (56,2%) пациентов, острый холецистит - у 42 (43,8%) больных, из них катаральная форма острого холецистита составила 42,9%, флегмонозная форма - 52,4%, гангренозная форма - 4,7%. У 87 прооперированных пациентов воспаление желчного пузыря сопровождалось развитием обтурационных (холедохолитиаз, холедохолитиаз, водянка пузыря, механическая желтуха) и гнойно-воспалительных (гнойный холангит, перивезикальный инфильтрат, холецистохоледоховый свищ, эмпиема желчного пузыря, абсцесс подпеченочного пространства, желчный перитонит) осложнений. По показаниям пациентам проводилось лапароскопическое (у 52 больных) либо лапаротомное (у 44 больных) вмешательство.

Проведено бактериологическое исследование 198 проб клинического материала, включающих 96 проб раневого отделяемого, 89 проб желчи (у 7 прооперированных пациентов регламентированный забор желчи было невозможно осуществить из-за нарушения целостности стенки желчного пузыря в ходе операции или в результате воспалительного процесса), 13 проб крови. Бактериологический контроль крови осуществляли у больных с гнойно-воспалительными осложнениями в послеоперационном периоде.

Забор, транспортировка проб клинического материала, выделение и идентификация аэробных и анаэробных микроорганизмов, изучение чувствительности выделенных штаммов к антибиотикам осуществлялись в соответствии с нормативными документами и методическими рекомендациями [4,5,9].

Результаты исследования и их обсуждение. Бактериологические исследования показали, что среди выделенных из операционной раны возбудителей преобладали аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы - стафилококки идентифицированы в 60,4% проб, стрептококки -

в 22,9%, эшерихии и другие энтеробактерии - в 89,5% проб (табл. 1). Анаэробные бактерии - бактероиды, пептострептококки и клостридии - обнаружены в 46% образцов раневого отделяемого. В подавляющем большинстве проб отделяемого из операционных ран выявлялись ассоциации из 2 - 4 видов микроорганизмов.

Бактериохолия подтверждена у 93,2% пациентов с хирургической патологией желчевыводящих путей. Причем, в пробах желчи преобладали монокультуры микроорганизмов. Доминирующими среди них были энтеробактерии, однако из каждой пятой пробы желчи выделены неспорообразующие анаэробные бактерии (НАБ) - бактероиды и пептострептококки, а у больных с гной-

ным холангитом НАБ обнаружены в желчи в 100% случаев.

Бактероиды были идентифицированы также в трех из семи случаев подтвержденной бактериемии у больных после хирургического вмешательства на желчных путях.

Сопоставление данных бактериологического исследования желчи с клиническим течением послеоперационного периода не выявило четкой ассоциативной связи между бактериохолией и развитием инфекционных осложнений после хирургических вмешательств на желчных путях. К примеру, присутствие микроорганизмов в желчи было зафиксировано у 93,2% обследованных больных, а гнойные осложнения разной степени

Таблица 1

Состав микрофлоры, выделенной у больных с хирургической патологией желчевыводящей системы

Виды микроорганизмов	Количество штаммов микроорганизмов					
	выделенных из проб раневого отделяемого (n=96)		выделенных из проб желчи (n=89)		выделенных из проб крови (n=13)	
	абс. кол-во	% от исслед. проб	абс. кол-во	% от исслед. проб	абс. кол-во	% от исслед. проб
Аэробная и факультативно-анаэробная микрофлора						
<i>S.aureus</i>	10	10,4	8	8,9	1	7,7
<i>S.epidermidis</i>	48	50,0	-	-	-	-
<i>Streptococcus spp.</i>	22	22,9	4	4,5	-	-
<i>Enterococcus spp.</i>	20	20,8	12	13,5	-	-
<i>P.aeruginosa</i>	9	9,4	-	-	-	-
<i>E.coli</i>	31	32,3	28	31,5	1	7,7
<i>Proteus</i>	10	10,4	-	-	-	-
<i>Klebsiella spp.</i>	8	8,3	5	5,6	1	7,7
<i>Citrobacter spp.</i>	8	8,3	2	2,3	-	-
<i>Enterobacter spp.</i>	29	30,2	4	4,5	-	-
<i>C.albicans</i>	8	8,3	2	2,3	-	-
Анаэробная микрофлора						
<i>C.perfringens</i>	2	2,1	-	-	-	-
<i>Bacteroides spp.</i>	24	25,0	16	17,9	3	23,1
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	18	18,9	2	2,3	-	-

Таблица 2

Чувствительность выделенных штаммов библикультур к антибактериальным препаратам, %

Виды микроорганизмов	Количество штаммов, чувствительных к антибиотикам, %													
	Бензилпенициллин	Полусинтетический пенициллин	Цефалоспорины I-II поколения	Цефалоспорины III поколения	Макролидам	Аминогликозидам	Тетрациклин	Хлорамфеникол	Рифампицин	Линкомицин	Клиндамицин	Карбапенемам	Фторхинолонам	Метронидазол
<i>Staphylococcus spp.</i>	25,0	37,5	62,5	87,5	25,0	62,5	37,5	25,0	75,0	12,5	12,5	87,5	87,5	-
<i>Streptococcus spp.</i>	25,0	50,0	75,0	100,0	25,0	25,0	50,0	25,0	75,0	75,0	75,0	75,0	75,0	-
<i>Enterococcus spp.</i>	58,3	83,3	91,6	100,0	66,7	66,7	41,7	41,7	83,3	58,3	66,7	91,6	83,3	-
<i>E.coli</i>	7,1	28,6	35,7	85,7	7,1	92,7	21,4	17,9	21,4	0	0	100,0	96,4	-
<i>Klebsiella spp.</i>	0	20,0	0	40,0	20,0	100,0	0	40,0	20,0	0	20,0	80,0	80,0	-
<i>Citrobacter spp.</i>	50,0	100,0	50,0	100,0	100,0	100,0	50,0	100,0	100,0	0	100,0	100,0	100,0	-
<i>Enterobacter spp.</i>	25,0	75,0	75,0	100,0	100,0	100,0	75,0	75,0	50,0	25,0	75,0	100,0	100,0	-
<i>B. fragilis</i>	6,0	12,0	0	25,0	50,0	0	18,8	87,5	75,0	31,3	62,5	100,0	93,8	93,8
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	0	50,0	100,0	100,0	50,0	50,0	0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

тяжести развились у 18 пациентов, что составило 18,7%.

Не выявлено положительной корреляционной взаимосвязи также между фактом интраоперационного излития в брюшную полость желчи (7 случаев) и развитием абдоминальной инфекции после операции.

Полученные данные, возможно, объясняют эффективность применения в раннем послеоперационном периоде современных антимикробных препаратов широкого спектра действия, к которым выявили чувствительность биликультуры (табл. 2).

Высокая высеваемость неспорообразующих анаэробных бактерий из гнойного отделяемого ран (у 14-ти из 18-ти пациентов с бактериальными послеоперационными осложнениями из раневого отделяемого выделены бактероиды и пептострептококки), на наш взгляд, может быть объяснена достаточно выраженной устойчивостью данных микроорганизмов (табл. 2) к цефалоспорином, макролидам - препаратам, широко применяемым в хирургических стационарах, а к аминогликозидам указанные микроорганизмы обладают природной резистентностью. Косвенным подтверждением данному предположению служит тот факт, что включение в схему антибиотикопрофилактики метрогила позволило предотвратить развитие гнойной анаэробной инфекции в послеоперационном периоде даже у больных с массивной контаминацией желчи НАБ.

Наши исследования показали, что у большинства больных с гнойно-воспалительными осложнениями после холецистэктомии бактериохолит сочеталась с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, такими как сахарный диабет, ожирение, хронический алкоголизм и др.

Вывод

Как хронические, так и острые воспалительные заболевания желчных путей в большинстве своем сопровождаются бактериохолитом. В то же время присутствие микрофлоры в желчи, на наш взгляд, не является обязательным фактором риска развития гнойных осложнений после хирургических вмешательств на желчных путях, если у пациентов нет тяжелой сопутствующей патологии, и если применение антибактериальных препаратов в послеоперационном периоде проводится с учетом данных о чувствительности аэробных и анаэробных микроорганизмов к данным препаратам.

Перспектива дальнейших исследований.

Представляет научный интерес состав микрофлоры желчи в зависимости от вида тяжелых сопутствующих заболеваний – сахарный диабет, ожирение, хронический алкоголизм и др.

Литература

1. Арикьянц М.С., Тышко А.Г., Захараш М.П. Анаэробная инфекция в хирургии печени и желчевыводящих путей. - Киев, 1991. - 112 с.
2. Бичков С.О. Технологічні удосконалення малоінвазивних оперативних втручань у лікуванні ускладнених форм жовчнокам'яної хвороби: Дис... д-ра мед.наук. - Харків, 2005. - 387 с.
3. Зубарева Н.А. Инфекция в патологии и хирургии билиарной системы при желчекаменной болезни: Автореф. дис... д-ра мед.наук. - Пермь, 1993. -43 с.
4. Зубков М.Н., Меньшиков Д.Л., Гугуцидзе, Чегин В.М., Васина Т.А. Микробиологическая диагностика смешанных анаэробно-аэробных инфекций в хирургии // Антибиотики и химиотерапия. - 1995. - № 2. - С.46-50.
5. Лабораторна діагностика гнійно-запальних захворювань, обумовлених аспорогенними анаэробними мікроорганізмами: Методичні рекомендації. - Харків, 2000. - 35 с.
6. Ничитайло М.Е. Инфекционно-воспалительные осложнения лапароскопической холецистэктомии // Клін. хірургія. - 2004. - № 4-5. - С.54.
7. Ордуян С.Л. Бактериохолит в генезе холециститов и ее значение в выборе методов лечения: Автореф. дис... д-ра мед.н.- М., 1989.- 44 с.
8. Поришков В.В. Бактериология желчи и антибактериальная терапия механической желтухи // Анналы хир. гепатол. - 1999. - Т.4, № 2. - С.123-124.
9. Сидоренко С.В., Колупаев В.Е. Антибиотикограмма: диско-диффузионный метод. Интерпретация результатов. - М., 1999. - 34 с.
10. Черкасов В.А., Зубарева Н.А., Сандаков П.Я., Горовиц Э.С. Микробиологические аспекты хирургической патологии билиарной системы // Вестн. хирургии. - 2003. - Т. 162(2). - С. 109 - 112.
11. Al-Abassi A.A., Farghaly M.M. Infection after laparoscopic cholecystectomy: effect of infected bile and infected gallbladder wall // Trop. Gastroenterol. - 2003. - N 24 (2). - P. 109-112.

THE STUDY OF A CONNECTION OF THE BILE MICROBIAL COMPOSITION WITH THE CHARACTER OF THE POSTOPERATIVE PERIOD COURSE IN PATIENTS WITH SURGICAL PATHOLOGY OF THE BILIARY TRACTS

S.V.Biriucova, V.F.Diachenco, Yu.A.Yagniuk, A.M.Mariushchenko, A.V.Piatcov, A.I.Yagniuk, A.V.Bacumenko

Abstract. Bacteriologic trials revealed bacteriocholia in 93.2% of the patients with surgical pathology of the bile – excreting tracts. It has been established that the presence in patients with bacteriocholia of severe concomitant pathology – diabetes mellitus, obesity, chronic alcoholism plays an important role in the origination of pyo-inflammatory complications on the biliary tracts after surgical intervention.

Key words: bacteriocholia, bile, microbial landscape

I.I.Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology of Ukraine AMS (Kharkiv),
State Medical University (Kharkiv)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №4.- P.207-210

Надійшла до редакції 25.06.2006 року

УДК 616.313-002.2:616-092.19

Г.М.Большакова, С.В.Бірюкова, І.Г.Лісова

ЗНАЧЕННЯ ПОКАЗНИКІВ НЕСПЕЦИФІЧНОГО ІМУННОГО ЗАХИСТУ В РОЗВИТКУ СІАЛОАДЕНІТІВ

Кафедра клінічної імунології та мікробіології (зав. – проф. І.Г.Лісова)
Харківської медичної академії післядипломної освіти

Резюме. Досліджені показники неспецифічного імунітету хворих на хронічні запальні захворювання слинних залоз. Виявлені дефіцитні зміни з боку фагоцитарного ланцюга імунітету і лізоциму та збільшення концентрації лактоферину. Отримані дані відкривають можливість використання показників місцевого імуні-

тету ротової порожнини як діагностичні та прогностичні тести, які б дозволили сформувати групи "ризик" розвитку патології слинних залоз.

Ключові слова: імунітет, сіалоаденіт, слинні залози, лізоцим, лактоферин.

Вступ. Сучасна інфекційна патологія людини характеризується двома важливими особливостями: зниженням імунної реактивності макроорганізму і, як наслідок, збільшенням ролі в розвитку інфекційних захворювань умовно-патогених мікроорганізмів [5]. На перший план виступають маловірулентні збудники з атиповими біологічними властивостями і нерідко з підвищеною стійкістю до антибіотиків. Зазвичай вони викликають рецидивні хронічні інфекційно-запальні процеси з в'ялим перебігом [6]. В основі кожного такого випадку лежать порушення імунної системи, діагностування яких є важливим завданням клінічної імунології [2].

Мета дослідження. Визначити імунологічні показники неспецифічного імунітету, які можливо розглядати як маркери сіалоаденітів, що дозволило б не тільки констатувати активність хвороби, але й прогнозувати її розвиток у майбутньому, а також виявити групу ризику можливої патології серед здорових людей.

Матеріал і методи. Вивчено клінічний матеріал (слина і сироватка крові) 97 хворих на хронічні запальні захворювання слинних залоз (ХЗСЗ), які розподілені на 4 групи: хронічний склерозуючий сіалоаденіт (ХСС), хронічний ектазійний сіалоаденіт (ХЕС), ХСС і первинний синдром Шегрена (ПСШ), ХЕС і ПСШ. До групи

контролю ввійшли 40 клінічно здорових людей із відсутністю захворювання слинних залоз (СЗ).

Фагоцитарну активність нейтрофілів крові визначали за підрахунком: фагоцитарного числа (ФЧ), фагоцитарного індексу (ФІ), коефіцієнта фагоцитарного числа (КФЧ) та індексу бактерицидності нейтрофілів (ІБН)[3]. Кількість лізоциму сироватки крові та слини вивчали фотоколориметричним методом [4]. Вміст лактоферину визначали за допомогою методу твердофазного імуоферментного аналізу з набором реагентів "Лактоферин-стрип", які розроблені ЦНІЛ НІУВ [1]. Кількісні критерії стану імунітету визначали згідно з формулою розладу імунної системи (ФРІС) [3].

Статистичну обробку даних проводили з урахуванням закону t-розподілення Стьюдента. Різницю вважали вірогідною при $p < 0,05$. Обрахування проводили за допомогою програм Microsoft Excel 2000.

Результати дослідження та їх обговорення. Аналіз отриманих даних свідчить про зниження показників імунної реактивності у всіх групах пацієнтів. Однак кількісні показники в осіб із наявністю запальних симптомів ХЕС, ХЕС і ПСШ – були нижчі, ніж у хворих на ХСС, ХСС і ПСШ.

Визначено, що для хворих на ХЗСЗ характерна імунодепресія фагоцитарної ланки імуніте-

Таблиця 1

Фагоцитарна активність у хворих на ХЗСЗ (M±m)

Імунологічні показники	Кількісні показники, p<0,05				
	Контроль (n=40)	ХСС (n=47)	ХЕС (n=12)	ХСС, ПСШ (n=23)	ХЕС, ПСШ (n=12)
ФІ,%	94±1,5	50,39±3,76	45,71±3,24	40,15±4,24	52,33±6,01
ФЧ, частки	11±1,5	5,69±0,48	5,15±0,40	4,29±0,57	5±0,58
КФЧ	1,16±0,04	0,82±0,05	0,69±0,06	0,72±0,06	0,76±0,13
ІБН,%	66,3±2,5	39,19±3,33	42,71±2,79	38,46±3,49	49±5,5

Примітка. ФІ – фагоцитарний індекс, ФЧ – фагоцитарне число, КФЧ - коефіцієнт фагоцитарного числа, ІБН – індекс бактерицидності нейтрофілів

Таблиця 2

Кількісні показники лізоциму і лактоферину в клінічному матеріалі хворих на ХЗСЗ (M±m)

Імунологічні показники, одиниці виміру	Кількісні показники				
	Контроль (n=40)	ХСС (n=47)	ХЕС (n=12)	ХСС, ПСШ (n=23)	ХЕС, ПСШ (n=12)
Лізоцим у сироватці крові, мкг/мл	15,38±0,12	10,55±1,28	13,22±3,15	8,33±1,64	3,9±0,1
Лізоцим у слині, мкг/мл	24,8±1,24	41,59±5,69	48,55±7,85	39,89±6,11	37,9±1,24
Лактоферин у сироватці крові, нг/мл	250±20,27	604,4±118	1188±209,1	757±252,8	274±15
Лактоферин у слині, нг/мл	1040±25,68	2985±441,6	4125±1775	2401±569,7	936±115

Примітка: вірогідність різниці показників p<0,05

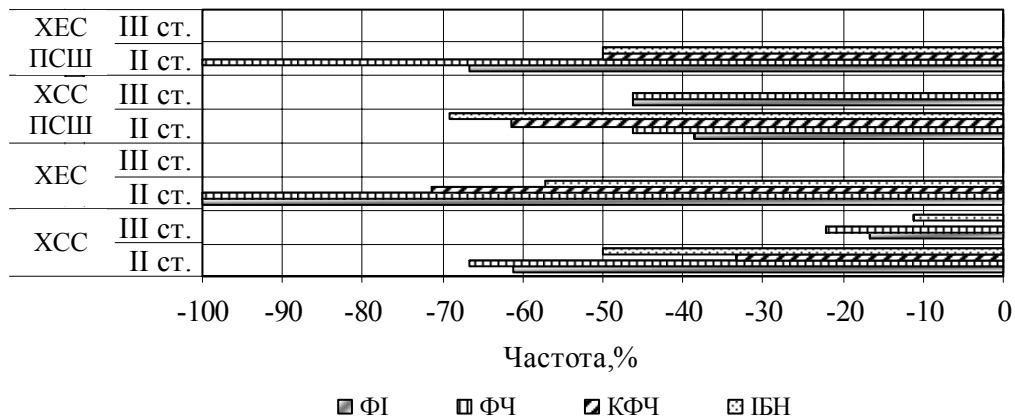


Рис. 1. Фагоцитарна активність у хворих на ХЗСЗ (відхилення II-III ступеня)

ту: ФІ нижче контрольних показників в 1,8-2,34 раза, ФЧ – в 1,93-2,56 раза менше, КФЧ – в 1,41-1,68 раза нижче, ніж у контролі. Крім цього, в 1,35-1,72 раза знижений ІБН (табл.1).

У хворих на ХСС знижені показники фагоцитарної активності як при ізольованих сіалоаденітах, так і поєднано з ПСШ (II і III ступінь). У хворих на ХЕС аналогічна тенденція зберігалася, проте більш виражена (III ступінь порушень) і спостерігалася в 100% обстежених (рис. 1).

Інші показники неспецифічного імунітету - лізоцим і лактоферин - також відхилялися від контрольних. Так, кількість лізоциму в сироватці крові знижена в 1,13-1,46 раза при ізольованих сіалоаденітах – ХЕС і ХСС відповідно, і в 1,85-3,94 раза – при поєднанні захворювань на ПСШ (ХСС, ПСШ і ХЕС, ПСШ відповідно), у слині навпаки – при ПСШ його кількісні показники були менші, ніж при ізольованих сіалоаденітах: в 1,68 (у хворих на ХСС) – 1,96 (у обстежених на

ХЕС) раза більше, ніж у контролі та в 1,61-1,53 раза – при поєднанні з ПСШ відповідно. Ці дані дозволяють припустити більш значну захисну роль лізоциму слини при ізольованих сіалоаденітах і лізоциму сироватки крові – при захворюваннях СЗ поєднано з ПСШ (табл.2).

Лактоферин у сироватці крові виявили у 2,42 (у хворих на ХСС) - 4,75 (ХЕС) раза більшої кількості при ізольованих сіалоаденітах і в 3,03 - 1,1 більше – при ПСШ (відповідно), ніж у контролі. У слині – кількість лактоферину в 2,87 (при ХСС) – 3,97 (при ХЕС) раза перевищували контрольні показники, а при поєднанні захворювань СЗ із ПСШ – у 2,31-1,11 раза більше відповідно. Найменші відхилення показників лактоферину визначено в групі хворих на ХЕС і ПСШ - у сироватці його більше в 1,1 раза, а в слині - менше в 1,11 раза.

Отримані результати оцінки лактоферину по ФРІС свідчать, що найбільші показники (III сту-

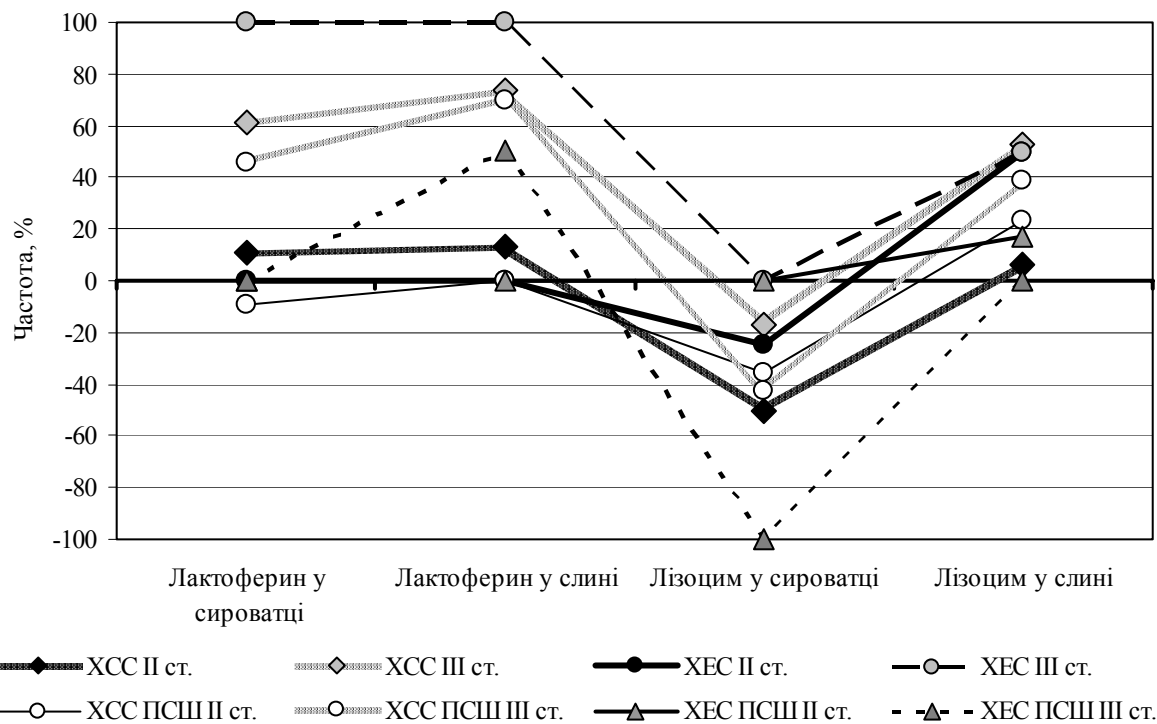


Рис.2. Частота відхилень II і III ступеня вмісту лактоферину і лізоциму в слині і в сироватці хворих на ХЗСЗ порівняно з контрольною групою („+” значення – відхилення в бік збільшення показників, „-” – значення по осі – у бік зменшення)

пін) спостерігалися в 100% хворих на ХЕС як у слині, так і в сироватці, трохи менші - у 70% хворих на ХСС у слині й у 45,45% - у сироватці, і в 61,11% (у сироватці) - 73,33% (у слині) обстежених із ХСС, ПСШ. Практично не відрізнялися кількісні показники лактоферину у хворих на ХЕС, ПСШ – тільки в 50% обстежених спостерігалися відхилення III ступеня. Відносно лізоциму в сироватці – інша тенденція відхилення показників III ступеня – у бік зменшення у 16,67% хворих на ХСС у порівнянні з 100% хворих на ХЕС і ПСШ (рис.2).

Таким чином, ФРІС при різних захворюваннях відносно лізоциму слини і сироватки (Л_{сл.} і Л_{сир.}) й аналогічних показників лактоферину (ЛА) мала такий вигляд: при ізольованих сіалоаденітах – Л_{сир.}II- Л_{сл.}III+ ЛА_{сир.}III+ ЛА_{сл.}III+, при ХСС і ПСШ - Л_{сир.}III- Л_{сл.}III+ ЛА_{сир.}III+ ЛА_{сл.}III+, при ХЕС і ПСШ - Л_{сир.}III- Л_{сл.}II+ ЛА_{сл.}III+. Показано, що у хворих на ХЕС ПСШ кількість лізоциму і лактоферину найбільш відрізнялася від контрольної групи й інших форм сіалоаденітів, що є критерієм тяжкості цього захворювання СЗ, викликаного загальмованою макрофагальною активністю і тому за цієї патології присутній найбільш широкий спектр мікроорганізмів: *S.pneumoniae*, *S.pneumoniae*, *Enterococcus spp.*, коагулазопозитивних *Staphylococcus spp.* і дріжджоподібних грибів роду *Candida*.

Розбіжності індивідуальних значень інших імунологічних показників неспецифічного захисту не дозволили встановити серед них чітких критеріїв для диференційної діагностики захворювань на СЗ.

Висновки

Системний аналіз лабораторно-імунологічних даних у хворих на ХЗСЗ показав:

1. Дефіцит фагоцитарного ланцюга імунітету: –II ступінь у хворих на ХСС, ХСС і ПСШ, –II і –III ступені відхилень у хворих на ХЕС, ХЕС і ПСШ факторів неспецифічної резистентності (макрофаги, нейтрофіли);

2. У хворих на ХЗСЗ відмічалось напруження з боку позаклітинних білків (лізоциму – у слині й лактоферину – у сироватці та слині) - +II і +III ступені відхилень, при цьому спостерігався дефіцит лізоциму в сироватці крові (до -II і -III ступеня). Кількісні показники лізоциму і лактоферину сироватки крові та слини можуть бути одними з критеріїв для встановлення діагнозу та ступеня тяжкості при ХЗСЗ.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження в цьому напрямку дадуть змогу розробити маркери сіалоаденітів з метою діагностики, прогнозу та виявлення групи ризику серед здорових людей.

Література

1. Зорина В.Н., Коньшева Т.В., Левченко В.Г. и соавт. Диагностическое и прогностическое значение определения лактоферрина в различных биожидкостях и секретах организма человека // Новости "Вектор-Бест". - 2001.-Т.21, № 3. - С.12-15.
2. Калініченко Ю.М., Орнат С.Я., Островський М.М. Стан показників лізоциму сироватки крові та бронхіального секрету при хронічному обструктивному бронхіті різних ступеня

- нів тяжкості // Укр. мед. альманах. - 2003. - Т. 6, №1. - С.35-36.
3. Клиническая иммунология /Под ред. А.В.Ка-раулова. - М.: Медицинское информационное агентство. - 1999. - 604 с.
 4. Пат.2000102986/14 Россия, Способ определения активности лизоцима слюны: Сторожук П.Г., Сафарова И.В., Еричев В.В. Заявл. 07.02.00. Оpubл. 20.07.01. - 2с.
 5. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Основные принципы иммуномодулирующей терапии // Аллергия, астма и клиническая иммунология. - 2003. - №2. - С.12-16.
 6. Черненко Е.Г., Салмаси Ж.М., Агапов В.С., Каземирский А.Н. Характеристика и коррекция иммунных изменений у больных неспецифическим паротитом // Клин. стоматол. - 2003. - №3. - С.34-36.

THE VALUE OF THE PARAMETERS OF NONSPECIFIC IMMUNE DEFENCE SYSTEM IN THE DEVELOPMENT OF SIALOADENITES

G.M.Bolshakova, S.V.Biriukova, I.G.Lisova

Abstract. The parameters of the nonspecific immune defense system of patients with chronic inflammatory diseases of the salivary glands have been investigated. Deficiency changes on the part of the phagocytic chain of immunity and lysozyme and an increase of the lactoferrin level have been detected. The obtained findings open a possibility of using the parameters of local immunity of the oral cavity as diagnostic and prognostic tests, which would allow to form a group of "risk" of the development of pathology of the salivary glands.

Key words: immunity, sialoadenitis, salivary glands, lysozyme, lactoferrin.

Medical Academy of Post-graduate Education (Kharkiv)

Buk. Med. Herald. - 2006. - Vol.10, №4. - P.210-213

Надійшла до редакції 26.06.2006 року

УДК 616.36-056.83-055.6:612.015.11-092.9

О.А.Герасименко, К.Л.Сервецький, В.К.Напханюк

АКТИВНІСТЬ АНТИОКСИДАНТНИХ ФЕРМЕНТІВ В ЕРИТРОЦИТАХ ТА ПЕЧІНЦІ САМЦІВ І САМОК, ОТРИМАНИХ ВІД АЛКОГОЛІЗОВАНИХ ПОПЕРЕДНИКІВ

Кафедра інфекційних хвороб з епідеміологією (зав. – проф. К.Л.Сервецький)
Одеського державного медичного університету

Резюме. Виявлені особливості активності каталази та глутатіонтрансферази в печінці та еритроцитах самців та самок першого покоління, отриманого від попередників, які тривалий час вживали алкоголь. Встановлено, що активність ферментів мала вірогідні відмінності залежно від віку та статі тварин порівняно з

контролем. Характерна тенденція до зниження активності цих ферментів відносно одновікового контролю, при цьому глибина виявлених змін значно вища в еритроцитах та печінці самок.

Ключові слова: печінка, алкоголь, нащадки, ферменти.

Вступ. Одним із найбільш актуальних питань сьогодення є дослідження особливостей розвитку організму нащадків, обидва батьки яких тривалий час вживали алкоголь. Це зумовлено тим, що в останні роки у значній мірі як в Україні, так і в усьому світі, зростає кількість сімей, в яких чоловік та жінка вживають тривалий час алкоголь у надмірних кількостях. На теперішній час [1] добре вивчені основні патологічні механізми впливу алкоголю на органи та системи людського організму. Вони є різнобічними і включають ураження печінки, серцево-судинної та нервової систем. Відомо [2], що в найбільшій мірі страждає структура і функція печінки. Встановлено також, що систематичне вживання алкоголю призводить до гіперфункції ензимних систем, що, у свою чергу, є причиною цілого ряду зрушень. Накопичення ацетальдегіду в гепатоцитах при-

зводить до стимуляції процесів перекисного окиснення ліпідів та появи надмірних кількостей кисенореактивних сполук і, як наслідок, їх пошкодження. За таких умов у печінці знижується синтез ДНК, альбумінів і білків. Відомо також [3], що алкоголізм відноситься до мультифакторних захворювань, які супроводжуються спадковою схильністю.

Мета дослідження. З'ясувати особливості активності каталази і глутатіонтрансферази в печінці та еритроцитах самців і самок, попередники яких тривалий час вживали алкоголь.

Матеріал і методи. Експериментальні дослідження проведені на статевозрілих щурах лінії Вістар обох статей. Тварини утримувалися в стандартних умовах віварію Одеського державного медичного університету відповідно до чинних вимог. Алкоголізація тварин проводилася за

методом вільного вибору з використанням 5% водного розчину спирту та води, який, на думку більшості авторів [4], є одним найбільш адекватним по відтворенню алкогольної хвороби. Для цього тварин розміщували в індивідуальних клітках, оснащених мірними поїлками з 5% водним розчином спирту та води, котрі кожний день міняли місцями. Пристрасть до алкоголю вважали набутою в тому випадку, коли тварини стабільно віддавали перевагу алкоголю та його добуве вживання не підлягало різким коливанням. Відбір самок для запліднення та визначення першого дня вагітності проводили за методом отримання тварин із точно датованим терміном вагітності [5]. З отриманих нащадків відповідно до вікового цензу сформовані наступні групи: 1) 1-місячні шурята, 2) 2-місячні шурята, 3) 6-місячні шурята, 4) 12-місячні щури, 5) 24-місячні щури. Щурів забивали під ефірним наркозом шляхом декапітації. Кров збирали до попередньо оброблених гепарином мірних пробірок. Після розтину черевної порожнини вилучали печінку і готували з неї гомогенат. Еритроцити крові і гомогенат печінки використовували для визначення активності каталази [6] і глутатіонтрансферази [7].

Результати дослідження та їх обговорення.

У результаті проведених досліджень (табл.) встановлено, що в печінці та еритроцитах крові одномісячних самок, отриманих від алкоголізованих попередників, активність каталази та глутатіонтрансферази практично не відрізнялася від аналогічних значень одновікових інтактних тварин. У цей же час у печінці та еритроцитах крові одномісячних самців, попередники яких тривалий час перед спарюванням вживали алкоголь, актив-

ність каталази була нижчою за рівень інтактних одновікових щурів відповідно на 11,8 і 14,4%. В еритроцитах крові самців цього віку активність каталази стосовно до контролю дорівнював 88,3%, а глутатіонтрансферази – 90,2%. Дослідження активності каталази в печінці 3-місячних самок показали, що вона знижувалася відносно аналогічних значень інтактних тварин, але водночас була на 63,15% нижчою від аналогічних значень тварин 1-місячного віку. Активність глутатіонтрансферази в печінці 3-місячних самок, попередники яких алкоголізовані, знижувалася відносно одновікового контролю на 16,7% і також нижча на 63,6%. В еритроцитах 3-місячних самок, попередники яких тривалий час вживали алкоголь, активність каталази та глутатіонтрансферази також вірогідно знижувалась як по відношенню до аналогічних значень в 1-місячних тварин, так і стосовно одновікового контролю, дорівнюючи при цьому відносно останнього 81,5 та 79,9%. У тримісячних самців, отриманих від алкоголізованих попередників, знижувалася активність каталази в печінці та еритроцитах крові відносно показників одновікового контролю, відповідно на 19,2 та 19,7%. Активність ферменту в печінці та еритроцитах крові самців цієї вікової групи нижча за показники тварин попередньої вікової групи відповідно на 19,4 та 21,5%. Активність глутатіонтрансферази в печінці та еритроцитах крові 3-місячних самців, отриманих від алкоголізованих попередників, знижувалася стосовно контролю відповідно на 17,8 і 17,8%. Ці величини нижчі від аналогічних значень тварин попереднього терміну відповідно на 16,2 та 32,9%.

Таблиця

Активність ферментів антиоксидантної системи у тварин, отриманих від алкоголізованих попередників (M±m, n = 10)

Вік тварини			Активність ферментів АОС				
			печінка		еритроцити		
			каталаза	ГТ	каталаза	ГТ	
Контроль	1 міс.	самки	44,0±2,2	110,6±4,3	22,8±1,6	52,5±2,7	
		самці	27,5±1,3	86,6±2,9	16,5±1,1	33,5±2,1	
	3 міс.	самки	35,6±1,9	87,3±3,4	18,3±1,3	41,1±1,1	
		самці	24,3±2,2	75,6±2,8	14,6±1,1	30,3±1,5	
	6 міс.	самки	36,0±2,1*	87,8±4,1*	17,9±1,2*	39,3±2,0*	
		самці	23,7±1,6*	7,5±2,3*	13,9±1,0*	28,7±1,6*	
	12 міс.	самки	28,6±2,1	69,5±2,9	15,6±1,3	36,0±2,7	
		самці	21,3±1,9	67,6±3,1	12,8±1,3	27,6±1,8*	
	24 міс.	самки	25,4±1,8	65,8±3,4	12,8±1,4	28,7±2,1	
		самці	19,9±2,0	64,7±3,9	12,0±1,1	24,3±1,9	
	Дослід	1 міс.	самки	46,5±2,3*	119,1±5,0	22,5±1,7*	53,6±3,0
			самці	24,3±2,1	74,1±3,2	14,6±1,8	37,1±2,1*
3 міс.		самки	28,5±2,3	72,8±3,6	14,9±1,5	32,8±2,8	
		самці	19,6±2,0	62,1±3,3	11,7±1,3	24,9±2,2	
6 міс.		самки	25,2±2,3	64,3±3,8	13,3±1,4	3,6±2,3	
		самці	16,9±1,7	49,5±3,9	10,0±1,0	21,6±1,8	
12 міс.		самки	18,1±1,6	41,8±3,1	9,5±0,8	18,5±1,7	
		самці	13,1±1,4	42,0±3,3	7,7±0,4	17,0±1,6	
24 міс.		самки	14,0±1,3	35,8±2,8	7,3±0,6	17,0±1,2	
		самці	9,9±0,5	33,2±2,5	6,3 ±0,3	12,2±1,3	

Примітка. *P<0,05 стосовно контролю

Отже, інтенсивність зниження активності ферментів у печінці та еритроцитах самок значно більша від аналогічних значень самців. Наведені факти та існуючі дані літератури [2] надають нам підстави вважати, що організм самок є менш пристосованим до негативного впливу алкоголю, що віддзеркалюється відповідним чином на стані антиоксидантних систем у їх поколіннях.

Підтвердження цих фактів були дослідження активності ферменту в 6-місячних самок, отриманих від алкоголізованих попередників. Активність каталази та глутатіонтрансферази в печінці та еритроцитах самок цього віку знижувалася відносно аналогічних значень одновікових тварин відповідно на 29,9 і 26,7% та 25,5 і 22,2%, і в даному випадку виявлені зміни значно нижчі від аналогічних значень попередньої вікової групи самок. У 6-місячних самців, попередники яких тривалий час вживали алкоголь, активність каталази та глутатіонтрансферази також знижувалася як по відношенню до попередніх значень, так і стосовно до контролю, дорівнюючи при цьому відносно останнього відповідно 71,1 і 70,2% та 72,3 і 75,3%. Слід підкреслити, що на даному етапі досліджень інтенсивність зниження показників активності ферментів і в печінці і в еритроцитах крові в самців значно нижча, ніж в одновікових самок щодо аналогічних значень на попередньому етапі дослідження. Привертають увагу й ті обставини, що у тварин, отриманих від алкоголізованих самців та самок, спостерігаються більш швидкі у віковому аспекті інволюційні зміни досліджених процесів порівняно з виявленою динамікою в інтактних тварин. Підтвердженням висловлених припущень були результати дослідження активності каталази та глутатіонтрансферази в еритроцитах та печінці самців і самок віком 12 місяців. Встановлено, що активність каталази та глутатіонтрансферази в печінці та еритроцитах 12-місячних самок, отриманих від алкоголізованих тварин, знижувалася як по відношенню до попередніх показників, так і контролю, і стосовно до останнього відповідно дорівнював 63,4 і 60,1% та 61,1 і 64,6%. Подібна динаміка змін активності досліджених ферментів спостерігалася і у 12-місячних самців, але при цьому інтенсивність зниження цих показників відносно попереднього етапу дослідження значно нижча, ніж у самок. У 24-місячних тварин, попередники яких тривалий час вживали алкоголь, активність досліджених процесів досягала мінімальних значень.

Таким чином, наведені результати досліджень та їх зіставлення з існуючими даними літератури [8] дозволяють нам висловити припущення, що у тварин, отриманих від алкоголізованих перед спарюванням самців та самок, у значній мірі знижується функціональна активність ферментативної ланки антиоксидантної системи порівняно з інтактними тваринами на кожному етапі

пі онтогенезу. Такі зміни, очевидно, призводять до зниження спроможності інактивації кисенево-реактивних сполук організму цих тварин і відповідного зниження їх неспецифічної резистентності. З іншого боку, у цих тварин, очевидно, відбуваються більш швидкі інволюційні зміни порівняно з інтактними тваринами.

Висновки

1. У покоління, отриманому від алкоголізованих самців та самок, на всіх етапах онтогенезу пригнічується активність каталази і глутатіонтрансферази в печінці та еритроцитах відносно аналогічних показників одновікових інтактних тварин.

2. У період статевого дозрівання 1-3 місяці інтенсивність зниження активності самок переважала аналогічні показники одновікових самців.

Перспектива подальших досліджень. Одним із перспективних напрямків є дослідження і розробка шляхів метаболічної корекції виявлених змін для запобігання виникненню можливих вад розвитку в поколіннях, попередники яких у надмірних кількостях вживали алкоголь.

Література

1. Баев В.М. Анализ зависимости между употреблением алкоголя и реологическими свойствами крови у взрослых людей // *Международ. мед. ж.* – 2001. - №1. – С. 81-83.
2. Бардина Л.Р., Сатановская В.И. Метаболическая адаптация к алкоголю у крыс, различающихся по предпочтению этанола в воде // *Вопр. мед. химии.* - 1999. - Т. 45, №2. - С. 117-122.
3. Быкова А.А., Сединина Н.С. Иммуные и аутоиммунные эффекты этанола // *Эксперим. и клин. фармакол.* – 2002. – Т. 65, №6. – С. 60-63.
4. Виноградова С.В. Роль полиморфизма в развитии заболеваний печени // *Сучасна гастроентерологія.* – 2004. - № 5(19). – С. 15-20.
5. Влияние различных методов учета результатов иммуноферментного анализа на эффективность иммунодиагностики алкогольной интоксикации / Гамалея Н.Б., Кузьмина Т.И., Шимановская Л.С. и др. // *Вопр. наркол.* – 1999. - №4. – С. 38-42.
6. Гамалея Н.Б. Иммунодиагностика хронической алкогольной интоксикации // *Иммунология.* – 2003. - №6. – С. 30-36.
7. Долматова Л.С., Ромашина В.В. Особенности изменения активности антиоксидантных ферментов в различных типах лейкоцитов крови у больных хроническим алкоголизмом // *Патол. физиол. и эксперим. терапия.* – 2003. - №2. – С. 17-19.
8. Кузьменко В.А., Напханюк В.К. Стан глутатинової протиперекисної системи тканин сім'яників шурів-самців першого покоління, отриманих від алкоголізованих попередників // *Вісн. морської медицини.* – 2003. - №4. – С. 92-96.

THE ACTIVITY OF ANTIOXIDANT ENZYMES IN ERYTHROCYTES AND LIVER OF MALE AND FEMALE RATS BORN TO ALCOHOLIZED PARENTS

O.A.Herasymenko, K.L.Servets`kyi, V.K.Napkhaniuk

Abstract. The peculiarities of the catalase and glutathione transferase activity were discovered in the liver and erythrocytes of male and female rats of the first generation born to parents that had been consuming alcohol for a prolonged period of time. It was established that the enzymatic activity had significant distractions depending on the age and sex of the animals compared with the controls. A reduction of the activity of these enzymes relative to controls of the same age was a characteristic tendency and the depth of the changes revealed was considerably higher in the liver erythrocytes of the female rats.

Key words: liver, alcohol, offsprings, enzymes.

State Medical University (Odessa)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №4.- P.213-216

Надійшла до редакції 8.06.2006 року

УДК 616-072.7-616.36-616.13-004.6-616.12-008.331.1

Л.В.Журавльова

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ПОРУШЕНЬ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПЕЧІНКИ ТА РОЗВИТКУ АТЕРОГЕННОЇ ДИСЛІПОПРОТЕЇДЕМІЇ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ

Кафедра пропедевтики внутрішньої медицини №1 (зав. – проф. О.М.Ковальова)
Харківського державного медичного університету

Резюме. Визначені показники ліпідного обміну у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії (ізолювану та із супровідними хронічними гепатитами мінімальної і помірної активності та субкомпенсованим цирозом печінки) свідчать, що зміни ліпідного спектра крові погіршувались паралельно з прогресуванням патологічного процесу в печінці. У міру прогресування патоло-

гічного процесу в печінці збільшувався коефіцієнт атерогенності, що свідчить про підвищення ризику розвитку атеросклерозу у хворих на гіпертонічну хворобу із супровідними хронічними захворюваннями печінки.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, дисліпопротеїдемія, хронічні гепатити, цироз печінки.

Вступ. Проблема метаболічного синдрому (МС) - одна із актуальних у сучасній кардіології. Згідно із класифікацією ВООЗ, у класичному варіанті МС – це наявність у пацієнта порушення толерантності до глюкози, артеріальної гіпертензії (АГ), дисліпопротеїдемії (ДЛП) та абдомінального ожиріння (АО) [8]. МС відіграє суттєву роль у прискоренні розвитку серцево-судинних захворювань, які пов'язані з атеросклерозом, впливає на клінічний перебіг хвороби, підвищує сумарний ризик. З часом до переліку симптомів МС додаються нові (гіперурикемія, підвищення вмісту фібриногену, інгібітору активатора плазміногена I типу, мікроальбумінурія), але, безумовно, не завжди всі компоненти МС трапляються одночасно. Найбільш частими проявами МС є ДЛП і АГ. Але для діагностики МС підвищення артеріального тиску, АО або ДЛП та інші симптоми, їх поєднання повинні виявлятися у хворого з ознаками інсулінорезистентності [3]. Визначення показників ліпідного обміну має велике значення тому, що поряд з АГ вони є основними факторами, що підлягають медикаментозній корекції [4, 6]. Ліпідний обмін тісно пов'язаний і багато в чому залежить від функціонального стану печінки. Купферовські клітини печінки відіграють важливу роль у процесах обміну холестерину

(ХС), макрофаги печінки здатні поглинати і гідролізувати ліпіди, а також синтезувати їх [1]. Однак роль печінки в розвитку атерогенних ДЛП у хворих на гіпертонічну хворобу як окремих фактор не виділялась.

Мета дослідження. Вивчити типи ДЛП у хворих на ГХ і при поєднанні ГХ із хронічними гепатитами мінімальної активності (ХГМА), помірної активності (ХГПА) і субкомпенсованими цирозами печінки (ЦП).

Матеріал і методи. Обстежено 243 хворих на ГХ, з яких групу 1 склали 185 хворих на ГХ II стадії; групу 2 – 21 хворий на ГХ II стадії в сполученні з ХГМА; групу 3 – 22 хворих на ГХ II стадії в сполученні з ХГПА; групу 4 – 26 хворих на ГХ II стадії в поєднанні з ЦП. Діагноз ГХ встановлювався відповідно з класифікацією ВООЗ (1996) і рекомендаціями Української асоціації кардіологів (2004). Діагноз ХГ і ЦП встановлювався на основі рекомендацій МКХ-Х (1998) і Уніфікованої класифікації хвороб органів травлення НДІ гастроентерології (Дніпропетровськ, 1998). До контрольної групи увійшли 20 практично здорових осіб. Визначення загального холестерину (ХС), ХС ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), ХС ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) і дуже низької щільності (ХС

Таблиця 1

Показники обміну ліпідів у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії в поєднанні з хронічними гепатитами та цирозами печінки (M±m)

Показники	Групи обстежених хворих				
	Контрольна група, n=20	ГХ II ст., n=185	ГХ II ст. + ХГМА, n=21	ГХ II ст. + ХГПА, n=22	ГХ II ст. + ЦП, n=26
Загальний холестерин, ммоль/л	5,36±0,21	6,95±0,17*	6,98±0,31*	7,13±0,15*/**	7,81±0,12*/**/**
Тригліцериди, ммоль/л	1,29±0,05	2,38±0,12*	2,36±0,17*	2,46±0,15*/**	3,27±0,11*/**/**
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,87±0,12	5,56±0,13*	5,48±0,08*	6,15±0,13*/**	6,34±0,14*/**/**
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,39±0,08	0,84±0,03*	0,89±0,06*	0,73±0,05*/**	0,62±0,04*/**/**
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,51±0,06	0,81±0,08*	0,89±0,07*	0,96±0,08*/**	0,98±0,08*/**

Примітка. * - вірогідно порівняно з контролем ($p < 0,05$); ** - вірогідно порівняно з ГХ II стадії ($p < 0,05$); *** - вірогідно порівняно з ГХ II стадії + ХГПА ($p < 0,05$)

ЛПДНЩ) проводилось ензиматичним колориметричним методом за допомогою набору реактивів фірми «Bio Merieux» (Франція). Визначення тригліцеридів (ТГ) сироватки крові проводили ензиматичним колориметричним методом за допомогою набору реактивів фірми «Sentinel» (Італія). Фенотипи ДЛП аналізували згідно з класифікацією D.S.Fredrickson. Коефіцієнт атерогенності (КА) розраховували за формулою А.Н. Клімова. Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням t-критерію Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення.

У пацієнтів групи 1 встановлено вірогідні зміни в сироватці крові вмісту ХС, ТГ і ліпопротеїдів ($p < 0,05$) у порівнянні з контрольною групою (табл.1). В осіб групи 2 встановлені також вірогідні зміни ХС, ТГ, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ ($p < 0,05$) у порівнянні з контрольною групою. У хворих на ГХ II стадії в сполученні з ХГПА зміни вмісту загального ХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ у сироватці крові були вірогідними ($p < 0,05$) у порівнянні з аналогічними показниками в осіб групи 1. У хворих на ГХ II ст. групи 4 підвищення вмісту ХС, ТГ, ХС ЛПНЩ та зниження ХС ЛПВЩ було вірогідним ($p < 0,05$) у порівнянні з ідентичними показниками у хворих групи 3, а вміст ХС ЛПДНЩ ($p < 0,05$) відрізнявся від такого показника групи 2.

Слід зауважити, що розвиток ДЛП міг бути зумовлений порушенням функціонального стану печінки. Розвиток гіперхолестеринемії можливо пов'язаний із порушенням етерифікаційної функції печінки. Гіпертригліцеридемія може бути зумовлена збільшенням синтезу ТГ у печінці з продуктів розщеплення вуглеводів та жирних кислот [7], а також внаслідок зниження активності постгепаринової ліпопротеїдліпази, яка здійснює розщеплення ТГ, що входять до складу ЛПДНЩ. Встановлено, що зміни функціонального стану печінки відбуваються раніше, ніж виникають макроскопічні атеросклеротичні зміни в судинах [2]. Факторами, які визначають атерогенний потенціал МС, є гіпертригліцеридемія, підвищення

концентрації маленьких щільних часточок ЛПНЩ і зниження рівня ХС ЛПВЩ, а найпоширенішим типом ДЛП (63%) є II В тип [1].

При фенотипуванні ДЛП у хворих групи 1 в 26,4% випадків встановлений тип I ДЛП, у 34,6% випадків – тип II А, у 21,4% – тип II В, у 17,6% – тип IV. Коефіцієнт атерогенності (КА) в середньому складав $9,16 \pm 0,14$ ($p < 0,01$). При фенотипуванні ДЛП у хворих на ГХ II ст. групи 2 у 38,1% випадків встановлений тип I ДЛП, у 38,1% випадків – тип II А, у 23,8% випадків – тип II В. КА в середньому складав $7,87 \pm 0,18$ ($p < 0,01$). При фенотипуванні ДЛП в осіб групи 3 в 13,7% випадків встановлений тип I ДЛП, у 36,4% випадків – тип II А, у 31,7% випадків – тип II В, у 18,2% випадків – тип IV; КА в середньому складав $10,8 \pm 0,37$ ($p < 0,05$). В осіб групи 4 у 15,4% випадків встановлений тип I, у 26,9% – тип II А, в 34,6% – тип II В, у 23,1% – тип IV; КА в середньому складав $12,6 \pm 0,16$ ($p < 0,01$). У хворих на ГХ II стадії і при поєднанні ГХ II стадії з ХГ і ЦП виявлені типи I, II А, II В і IV ДЛП.

Тип I характеризується мінімальним ризиком розвитку атеросклерозу, II А і II В – високим, а IV – помірним [5]. Збільшення КА із прогресуванням патологічного процесу в печінці свідчить про роль печінки в зміні метаболічних процесів в організмі, які супроводжуються підвищеною продукцією атерогенних ліпопротеїдів.

Висновки

1. У хворих на ГХ встановлено підвищення в сироватці крові вмісту ХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ і зменшення ХС ЛПВЩ у порівнянні зі здоровими особами.

2. У хворих на ГХ із супровідною патологією печінки зміни ліпідного спектра крові поглиблювалися паралельно з прогресуванням патологічного процесу в печінці.

3. Із прогресуванням патологічного процесу в печінці збільшується коефіцієнт атерогенності, що свідчить про підвищення ризику розвитку атеросклерозу у хворих на ГХ із супровідними ХЗП.

Перспективи подальших досліджень. Визначення спільних патогенетичних ланок дестабілізації гемодинамічних і гомеостазіологічних показників за формування та перебігу МС, ГХ, впливу на них пошкодження функціонального стану печінки зумовлює інтерес до вивчення змін ліпідної ланки, що дозволить оптимізувати ефективність лікування даної групи пацієнтів.

Література

1. Зилов А.В. Печень при метаболическом синдроме и инсулинорезистентности: взгляд эндокринолога // Клини. перспективы гастроэнтерол., гепатол. - 2005. - №5. - С.14-18.
2. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. - С-Пб: Питер, 1999. - С.36-40.
3. Ковальова О.М., Ащеулова Т.В. Сучасна діагностика синдрому інсулінорезистентності / Методичні рекомендації. - Харків, 2003.- С.8-9.
4. Мамедов М.Н., Перова Н.В., Косматова О.В. и др. Перспективы корреляции проявлений метаболического синдрома: влияние сочетанной гипотензивной и гиполипидемической терапии на уровень суммарного коронарного риска и тканевую инсулинорезистентность // Кардиология. - 2003. - №3. - С.13-19.
5. Оганов Р.Г., Перова Н.В., Мамедов М.Н., Метельская В.А. Сочетание компонентов метаболического синдрома у лиц с артериальной гипертензией и их связь с дислипидемией // Терапевт. арх. - 1998. - №12. - С.19-23.
6. Перцева Т.А. Метаболический синдром у больных с артериальной гипертензией // Матер. XIV з'їзду терапевтів України. - 1998. - С.207-208.
7. Швець Н., Бенца Т. Метаболический синдром: методы ранней диагностики и лечения // Ліки України. - 2002. - №9. - С.11-14.
8. Alberti K.G., Zimmet P.Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus, professional report of a WHO consultation // Diabet.Med. - 1998. - Vol.15. - P.539-553.

CORRELATION BETWEEN DISTURBANCES OF THE LIVER FUNCTIONAL STATE AND DEVELOPMENT OF ATHEROGENIC DYSLIPOPROTEIDEMIA IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENTION

L.V.Zhuravliova

Abstract. The author has evaluated the indices of lipid metabolism in patients with essential hypertension of stage II (isolated and with concomitant chronic hepatitis of minimal and moderate activity, as well as subcompensatory liver cirrhosis) which are indicative that changes of the blood lipid spectrum deteriorated simultaneously with progression of the pathologic process in the liver. As it progressed in the liver there occurred an increase of the coefficient of atherogenicity, being indicative of an increased risk of the development of atherosclerosis in patients with essential hypertension with accompanying chronic liver disorders.

Key words: hypertension, dyslipoproteidemia, chronic hepatitis, liver cirrhosis.

State Medical University (Kharkov)

Buk. Med. Herald. - 2006. - Vol.10, №4. - P.216-218

Надійшла до редакції 18.07.2006 року

УДК 616-006.6-036.22:[61:312/313]

Н.І.Кіцера¹, О.З.Гнатейко¹, А.О.Гонца², В.Ю.Бобіта², О.І.Максіян³

МОНІТОРИНГ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН СЕРЕД ЛЮДЕЙ МОЛОДОГО ВІКУ У РАЙОНАХ ЧЕРНІВЕЦЬКОЇ ОБЛАСТІ ТА МІСТІ ЧЕРНІВЦІ ЗА 1997 – 2004 рр.

¹ Інститут спадкової патології АМН України, м. Львів

² Чернівецький обласний онкологічний диспансер

³ Чернівецький обласний медичний діагностичний центр

Резюме. Вивчено географічні особливості захворювань злоякісними пухлинами (С00-С95) серед молодих людей у Чернівецькій області і визначення районів з відносно високими і низькими показниками. Аналізувалися дані канцер-реєстру Чернівецької області про випадки раку до 34 років у населення 12 районів і міста Чернівці. Показано, що частота злоякісних пухлин у людей до 34 років у Чернівецькій області за 1997-2004 рр. складала 20,1 ± 0,8 на 100 000 населення. За цей восьмирічний період низькі показники частоти злоякісних пухлин за-

реєстровані у Вижницькому районі - 14,0±1,1 на 100000 населення, а високі показники - у Сокирянському (30,3±2,7 на 100 000 населення), що мало вірогідну різницю порівняно з частотою злоякісних пухлин за 1997-2004 рр. (р<0,05). Вивчення частоти злоякісних пухлин у молодих людей потребує подальшого дослідження з метою профілактики, своєчасного виявлення і ранньої діагностики цієї патології.

Ключові слова: злоякісні пухлини, молоді люди, Чернівецька область.

Вступ. Генетичний моніторинг популяції людини в основному проводиться на двох рівнях: 1) клітинному (реєструються безпосередньо гене-

тичні пошкодження клітин людини в досліджуваній популяції); 2) на рівні організму (враховують частоту наслідків цих пошкоджень – злоякісні

пухлини, природжені вади розвитку, перинатальна смертність тощо)[4]. Найбільш розробленим і поширеним є генетичний моніторинг, який враховує генетичні пошкодження клітин організму людини, причому наслідки пошкоджень значною мірою визначаються тим, які саме клітини (соматичні, статеві чи ембріональні) є пошкодженими. Найбільш значимими і доведеними наслідками генетичних пошкоджень соматичних клітин в організмі людини є злякисні пухлини [2,4].

Сьогодні на популяційному рівні вивчають закономірності поширеності злякисних пухлин, які не однаково розповсюджені в різних популяціях, проте існує загальна тенденція до зростання їх кількості [1,2].

Поширеність злякисних пухлин серед молодих людей – одна зі складових здоров'я нації, оскільки зумовлює неабиякі втрати. За показниками захворюваності злякисні пухлини посідають друге місце серед усіх хвороб.

Статистичні дані останніх років свідчать про зростання рівня захворюваності на злякисні пухлини серед молоді та дітей на фоні загальної онкологічної захворюваності в цілому. У зв'язку із демографічною ситуацією, що сталася в Україні (старіння населення), складною екологічною ситуацією можна очікувати подальшого підвищення захворюваності [6]. Ураження цими хворобами молодих людей призводить до значної втрати життєвого та економічного потенціалу.

Враховуючи вищевказане, вкрай необхідним є проведення постійного моніторингу рівня захворюваності злякисними пухлинами серед молодих людей для отримання вірогідної інформації про розповсюдженість онкопатології та стан організації онкологічної допомоги хворим.

У багатьох країнах існують канцер-реєстри, куди заноситься інформація про випадки злякисних пухлин [4]. Дані цих реєстрів можуть бути основою для проведення генетичного моніторингу за наслідками пошкоджень соматичних клітин.

Основою для організації обліку злякисних пухлин впродовж багатьох років є система реєст-

рації первинного випадку захворювання або випадку смерті від цієї патології [5]. Медико-інформаційна система канцер-реєстру дозволяє отримувати інформацію про динаміку захворюваності населення [3]. Система передбачає аналіз цього процесу на рівні популяції, когорти, окремих осіб залежно від території, віку, статі, нозологічних форм пухлин. Окрім цього, значну увагу приділяють оцінці основних параметрів протипухлинної боротьби – виявленню хворих під час проведення профоглядів, стану цитоморфологічної верифікації діагнозу, охопленню хворих на злякисні пухлини спеціальним лікуванням, визначенню розповсюдженості пухлинного процесу за системою TNM [3].

Мета дослідження. Вивчити географічні особливості захворюваності на злякисні пухлини (C00 – C95) серед молодих людей у Чернівецькій області та визначити райони з відносно високими і низькими показниками.

Матеріал і методи. Дослідження ґрунтується на персоніфікованих даних канцер-реєстру Чернівецької області про випадки захворювань на злякисні пухлини молодих людей до 34-річного віку за 1997-2004 роки (код C00 – C95) згідно з МКХ-Х перегляду. Статистичну обробку результатів здійснено за допомогою статистичної програми „Statistika 5.0”. Необхідні дані про чисельність і статеві-віковий склад населення 11 районів Чернівецької області та міста Чернівці отримані у Головному управлінні статистики в Чернівецькій області.

Результати дослідження та їх обговорення. Узагальнений аналіз частоти злякисних пухлин серед людей молодого віку (до 34 років) засвідчив, що за 8-річний період було діагностовано 766 випадків цієї патології в місті Чернівці та районах Чернівецької області. Найбільшу кількість випадків виявлено в 1997 році – 114, найменшу – 2004 році – 71 (табл.1).

У різні роки кількість злякисних пухлин серед людей молодого віку коливалася від 1 до 37. По одному випадку захворювання зареєстро-

Таблиця 1

Кількість випадків злякисних пухлин у людей молодого віку (до 34 років) у місті Чернівці та районах Чернівецької області в динаміці 1997–2004 рр.

№ п/п	Райони Чернівецької області	Роки дослідження								
		1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	1997-2004
1.	м.Чернівці	37	27	29	32	32	23	27	24	231
2.	Вижницький	8	4	3	4	5	3	3	4	34
3.	Герцаївський	3	3	3	4	4	2	2	3	24
4.	Глибоцький	9	6	8	6	7	12	7	4	59
5.	Заставнівський	4	2	7	7	4	7	3	2	36
6.	Кельменецький	9	2	3	7	2	6	2	4	35
7.	Кіцманський	5	12	6	3	9	4	15	4	58
8.	Новоселицький	6	13	12	8	11	9	7	7	73
9.	Путильський	7	4	2	1	2	0	1	2	19
10.	Сокирянський	7	10	15	9	10	4	7	4	66
11.	Сторожинецький	8	14	11	15	8	9	7	9	81
12.	Хотинський	11	5	5	6	9	3	7	4	50
	Всього	114	102	104	102	103	82	88	71	766

вано в Путильському районі в 2000 та 2003 роках. А в 2002 році в цьому ж районі не було виявлено жодної молоді особи зі зляжкісними пухлинами. Найбільшу кількість зляжкісних пухлин діагностовано у 2000 році в Сторожинецькому та у 2003 році в Кіцманському районах – по 15 випадків. За усі проаналізовані роки найбільше випадків зляжкісних пухлин зареєстровано в молодих мешканців міста Чернівці – 231, Сторожинецькому - 81 та Новоселицькому районах - 73.

Нами встановлено, що в 1997-2004 роках кількість випадків зляжкісних пухлин у людей молодого віку мала хвилеподібний характер. Водночас кількість молодого населення до 34 років зменшувалася у всіх районах Чернівецької області та місті Чернівці (рис.1).

Цей показник найбільший у 1997 році й становив 479895 осіб, а в 2004 році населення цієї

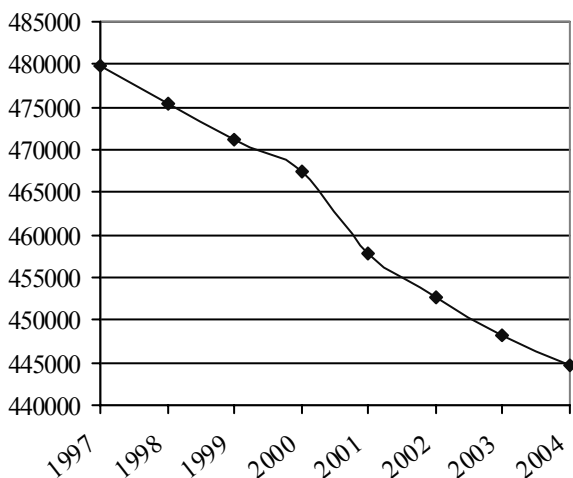


Рис. 1. Кількість населення молодого віку (до 34 років) у місті Чернівці та районах Чернівецької області в динаміці 1997–2004 рр.

вікової категорії по області зменшилося до 444669 осіб. Найменша кількість населення за згаданий період проживала в Путильському та Герцаївському районах, а найбільша – у Сторожинецькому і Новоселицькому районах та місті Чернівці.

Визначення частоти зляжкісних пухлин серед людей молодого віку на 100 000 населення (табл. 2) було наступним етапом роботи. За цей період частота зляжкісних пухлин у людей до 34 років у Чернівецькій області становила $20,1 \pm 0,8$ на 100 000 населення. Найнижча частота цієї патології зафіксована у 2004 році (71 випадок) – $15,1 \pm 0,8$ на 100 000 населення ($p < 0,05$), що вірогідно відрізнялося від частоти за вказаний восьмирічний період по області. Найвища частота цієї патології спостерігалася в 1997 році (114 випадків) – $25,4 \pm 2,6$ на 100000 населення ($P > 0,05$).

У районах Чернівецької області найнижча частота зляжкісних пухлин у людей молодого віку за 1997-2004рр. зареєстрована у 2000 році в Путильському районі – 7,25 на 100000 населення, а найвища Кельменецькому районі в 1997 році – 45,44 на 100000 населення, та в Кіцманському районі в 2003 році – 45,23 на 100 000 населення.

На рис. 2 зображено частоту зляжкісних пухлин у людей молодого віку в місті Чернівці та районах Чернівецької області за 1997-2004 рр. Найнижчі показники частоти цієї патології спостерігалися у Вижицькому (14,0 на 100000 населення), а найвищі – у Сокирянському (30,3 на 100000 населення) та в Кельменецькому (27,7 на 100000 населення) районах, що мало вірогідну різницю ($p < 0,05$) у порівнянні з частотою зляжкісних пухлин у людей до 34 років у місті Чернівці та районах Чернівецької області за 1997-2004 рр.

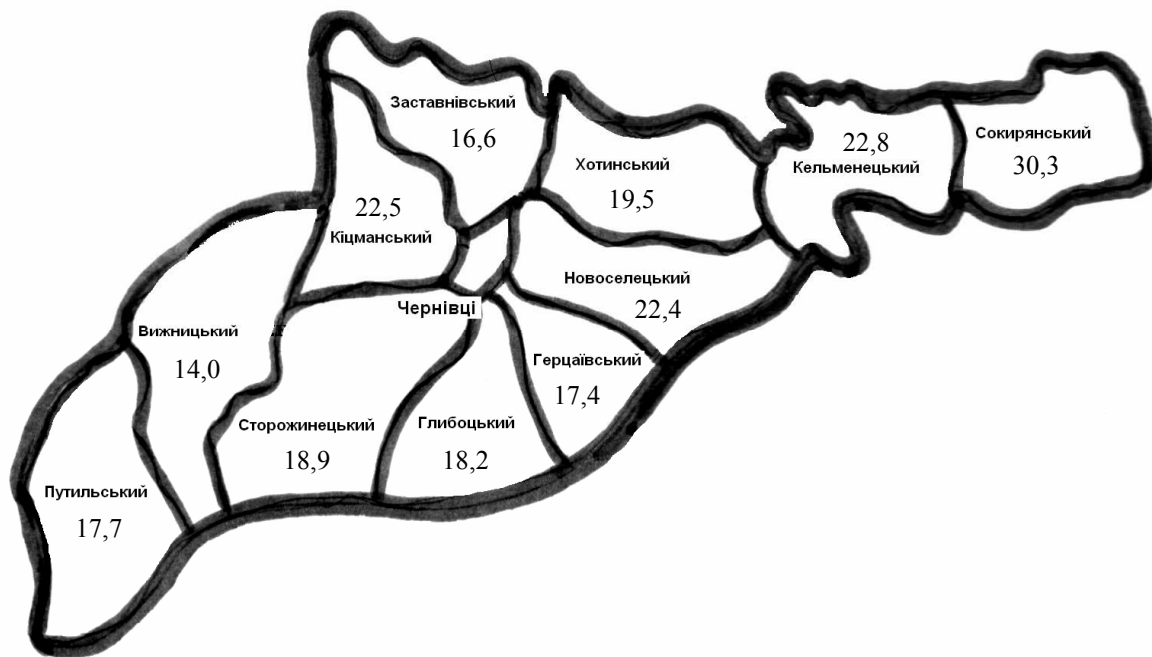


Рис. 2. Частота зляжкісних пухлин серед людей молодого віку (до 34 років) у місті Чернівці та районах Чернівецької області в динаміці 1997–2004 рр. на 100 000 населення за даними канцер-реєстру

Таблиця 2

Частота злоякісних пухлин серед людей молодого віку (до 34 років) у місті Чернівці та районах Чернівецької області в динаміці 1997–2004 рр. на 100 000 населення за даними канцер–реєстру

№ п/п	Райони Чернівецької області	Роки дослідження								
		1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	1997-2004
1.	м.Чернівці	26,41	19,56	21,2	23,6	26,08	18,98	22,37	19,94	22,3±0,6
2.	Вижницький	25,64	12,98	9,85	13,21	16,45	10,04	10,19	13,77	14,0±1,1
3.	Герцаївський	17,42	17,45	17,61	23,54	22,88	11,49	11,6	17,53	17,4±0,9
4.	Глибоцький	23,26	15,53	20,83	15,7	10,28	31,03	18,23	10,49	18,2±1,5
5.	Заставнівський	14,05	7,08	25,04	25,27	14,98	26,71	11,6	7,85	16,6±1,7
6.	Кельменецький	45,44	10,32	15,85	37,48	10,14	30,99	10,55	21,53	22,8±2,9
7.	Кіцманський	14,84	35,84	18,08	9,01	26,56	17,89	45,23	12,13	22,5±2,7
8.	Новоселицький	14,57	31,74	29,44	19,76	26,47	21,97	17,35	17,53	22,4±1,3
9.	Путильський	49,72	28,52	14,35	7,25	14,3	0	7,18	14,45	17,0±3,3
10.	Сокирянський	24,43	35,55	54,29	33,17	37,36	15,28	26,99	15,6	30,3±2,7
11.	Сторожинецький	14,81	25,89	20,35	27,76	15,11	16,94	13,26	17,1	18,9±1,1
12.	Хотинський	33,58	15,46	15,68	19,0	27,52	9,32	22,27	12,92	19,5±1,7
	Всього	25,4±2,6	21,3±2,1	21,9±2,4	21,2±2,0	20,7±1,8	17,6±2,0	18,1±2,2	15,1±0,8	20,1±0,8

Слід зазначити, що на території Чернівецької області знаходяться два райони - Заставнівський та Кіцманський, які відносяться до зони посиленого радіологічного контролю згідно з Постановою Кабінету Міністрів України № 106 від 23.07.1991 р. У той же час частота онкологічних захворювань у Заставнівському районі (16,6 на 100 000 населення) була меншою, ніж в інших районах області, хоча не виявлено вірогідної різниці ($p > 0,05$) порівняно з частотою злоякісних пухлин у людей до 34 років у Чернівецькій області за 1997-2004 рр.

Висновки

1. Частота злоякісних пухлин у молодих людей до 34 років у місті Чернівці та районах Чернівецької області за 1997–2004 роки становила $20,1 \pm 0,8$ на 100 000 населення.

2. За досліджуваний період спостерігалось зниження частоти цієї патології, починаючи з 1999 року, а у 2004 році частота цієї патології по області була вірогідно нижчою ($p < 0,05$), ніж за цей восьмирічний період.

3. Найнижчі показники частоти цієї патології спостерігалися у Вижицькому ($14,0 \pm 1,1$ на 100000 населення) районі, а найвищі – у Сокирянському ($30,3 \pm 2,7$ на 100 000 населення), що мало вірогідну різницю ($p < 0,05$) у порівнянні з частотою злоякісних пухлин у людей до 34 років у місті Чернівці та районах Чернівецької області за 1997-2004 рр.

4. У двох районах - Заставнівському та Кіцманському, що відносяться до зони посиленого радіологічного контролю, не виявлено вірогідної різниці в частоті злоякісних пухлин серед людей молодого віку в порівнянні з частотою цієї патології в Чернівецькій області.

Оскільки райони Чернівецької області відрізняються між собою щодо промислових, фізич-

них, хімічних та екологічних чинників, то можна припустити, що екзогенні фактори відіграють меншу роль у молодому віці, ніж у старших, а генетична схильність до онкозахворювань у молодому віці має більше значення. Тому вивчення частоти злоякісних пухлин у людей молодого віку вимагає подальшого дослідження з метою профілактики, своєчасного виявлення та ранньої діагностики цієї патології.

Перспективи подальших досліджень у даному напрямку полягають у вивченні ролі генетичної обтяженості у виникненні й розвитку злоякісних пухлин у кожного пацієнта з урахуванням екологічної зони проживання та професійних шкідливостей.

Література

1. Білинський Б.Т. Стратегія і тактика онкології в історичному аспекті // Онкологія. – 2006. – Т.8, №2. – С.159-162
2. Генетика пухлин жіночих репродуктивних органів/ В.М.Запорожан, В.П.Пішак, О.П.Пересунько/ За ред. В.М. Запорожана. – Одеса: Одеський медуніверситет, 2004. – 332с.
3. Національний канцер-реєстр України – 15-річний досвід роботи / С.О.Шалімов, З.П.Федоренко, Л.О.Гулак та ін. // Онкологія. – 2006. – Т.8, №2. – С.112-115.
4. Сычева Л.П., Рахманин Ю.А., Ревазова Ю.А., Журков В.С. Роль генетических исследований при оценке влияния факторов окружающей среды на здоровье человека // Гигиена и сан. – 2005. - №6. – С.59-62.
5. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. – М.: Медиа Сфера, 1998. – 418с.
6. Чехун В.Ф.Рак: проблеми та перспективи подолання // Онкологія. – 2006. – Т.8, №1. – С.4-6.

**MONITORING OF MALIGNANT TUMORS AMONG PERSONS OF YOUNG AGE
IN THE DISTRICTS OF THE CHERNIVTSI REGION AND THE CITY OF CERNIVTSI
FROM 1997 THROUGH 2004**

N.I.Kitsera, O.Z.Hnateiko, A.O.Gontsa, V.Yu.Bobita, O.I.Maksiian

Abstract. The object of the work was the study the geographical specific characteristics of diseases with malignant tumours (C00-C95) among young people in the Chernivtsi region and the determination of districts with relatively high and low indices. The data of the cancer register of the Chernivtsi region about cases of cancer up to 34 years among the population of 12 districts and the City of Chernivtsi were analyzed. It was shown that incidence of malignant tumors in persons under 34 in the Chernivtsi region made up 20.1 ± 0.8 per 100 000 of the population from 1997 through 2004. Over this 8 year period low indices of the incidence of malignant tumors were registered in the Vyzhnytsia district – 14.0 ± 1.1 per 100 000 of the population, while high indices – in the Sokyriany district (30.0 ± 2.7 per 100 000 of the population), constituting a significant difference compared with the incidence of malignant tumors over the period from 1997 through 2004. ($p < 0.05$)

The study of the incidence of malignant tumors in young people requires further research for the purpose of preventing, timely detection and early recognition of this pathology.

Key words: malignant tumors, young people, Chernivtsi region.

Institute of Hereditary Pathology of Ukraine AMS (L'viv)
Regional Oncologic Dispensary (Chernivtsi)
Regional Medical Diagnostic Center (Chernivtsi)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №4.- P.218-222

Надійшла до редакції 20.06.2006 року

УДК 616.076.5+616-072.1+616.34-002+616-006

*І.Ю.Костінський, Л.І.Хананаєв, В.Г.Гончар,
В.Р.Романчук, Є.М.Юркевич, Б.П.Дяків, М.Й.Мицак*

**ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЦИТОМОРФОЛОГІЧНОГО
ТА ЕНДОСКОПІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ПРИ ВИРАЗКОВІЙ ХВОРОБИ
ШЛУНКА ЗА ДАНИМИ ІВАНО-ФРАНКІВСЬКОГО ОБЛАСНОГО
ОНКОЛОГІЧНОГО ДИСПАНСЕРУ ЗА 10 РОКІВ (1992-2001 рр.)**

Кафедра онкології (зав. - проф. І.Ю.Костінський)
Івано-Франківського державного медичного університету

Резюме. Зіставлено цитоморфологічні та ендоскопічні методи дослідження при виразковій хворобі шлунка в 1552 пацієнтів. Ендоскопічний і цитоморфологічний методи дослідження взаємно доповнюють один одного, що сприяє ефективній діагностиці з наступним призначенням адекватного комплексного лікування. Підкреслено значення цитоморфологічного й ендоско-

пічного дослідження при диспансерному обстеженні після консервативного та оперативного лікування виразки шлунка з метою раннього виявлення процесів проліферації і малігнізації слизової оболонки шлунка.

Ключові слова: виразка шлунка, цитоморфологія, ендоскопія, онкологія.

Вступ. Діагностика та лікування виразкової хвороби шлунка залишається однією з актуальних проблем сучасної медицини, у вирішенні якої важливу роль відіграють клініко-інструментальні методи дослідження, зокрема ендоскопія. Підкреслюється [5], що ефективність ендоскопії як діагностичного методу базується не лише на візуальних даних, але й на результатах морфологічних і цитологічних досліджень. Фіброгастроскопія з наступною біопсією суттєво впливає на вибір об'єму і засобів хірургічного лікування, дозволяє проводити об'єктивну оцінку стану слизової оболонки шлунка до операції та анастомозів у післяопераційному періоді [2]. Дещо інша думка в групі авторів [6], які вважають, що впровадження в клінічну практику фіброгастроскопії не призвело до радикального поліпшення діагностики раку шлунка. На необхідності морфоло-

гічного підтвердження висновків ендоскопії заострює увагу Я.С.Циммерман [8].

За допомогою ендоскопії в останні роки в причинах та розвитку виразкової хвороби шлунка висвітлено значення хелікобактерної інфекції з її негативним впливом на слизову оболонку шлунка і розвитком виразки [1,3,4,7].

Виразкова хвороба, хронічний гастрит, поліпи шлунка відносяться до фонових захворювань, які при відповідних умовах можуть призвести до розвитку раку шлунка [4], що вимагає проведення всебічних морфофункціональних досліджень.

Мета дослідження. Представити порівняльну характеристику цитоморфологічного і ендоскопічного методів дослідження в діагностиці виразкової хвороби шлунка на базі відділень Івано-Франківського онкологічного диспансеру.

Матеріал і методи. Вивчено матеріал від 1552 пацієнтів із виразковою хворобою шлунка. В ендоскопічному кабінеті онкологічного диспансеру за допомогою фіброгастроскопії забирався матеріал зі слизової оболонки шлунка, готувалися мазки, які направлялися в цитологічний відділ клініко-діагностичної лабораторії. Мазки фарбували за методом Паппенгейма і цитологічні висновки направляли в 1-й хірургічний відділ.

Результати дослідження та їх обговорення. У цьому повідомленні ми зупинимось на характеристичності ендоскопічних і цитологічних досліджень у пацієнтів, в яких клінічно виявлена виразкова хвороба шлунка та стан після операцій на шлунку з приводу виразкової хвороби (табл. 1).

Як представлено в табл. 1, всього обстежено 1552 пацієнти. У 1256 із них клінічно (ендоскопічно) виявлена виразкова хвороба шлунка, у 296 пацієнтів ендоскопічні дослідження проведені у зв'язку з операціями на шлунку з приводу виразкової хвороби.

1. Порівняльна характеристика ендоскопічних і цитологічних досліджень при виразковій хворобі шлунка

У 1256 випадках клінічно (ендоскопічно) була діагностована виразкова хвороба шлунка.

Порівняльні результати ендоскопічного і цитологічного дослідження представлені в таблиці 2.

Як представлено в табл. 2, у 498 випадках (39,6%) цитологічно не виявлено атипії покровно-ямкового епітелію. Проліферативні процеси різного ступеня (від простої проліферації до вираженої проліферації з атипією) виявлені в 615 випадках, що становило 48,9% від загальної кількості випадків. Підозра на рак і рак виявлені в 65 випадках, що становило 5,3%. У 78 випадках (6,2%) мазки були неінформативними.

У віковій групі 20-29 років 20 випадків припадало на проліферативні процеси і в одному випадку цитолог висловив підозру на раковий процес.

У вікових групах 30-39 і 40-49 років (382 випадки) у 158 осіб не виявлено атипії покровно-ямкового епітелію, у 187 випадках виявлено проліферативні зміни епітелію різного ступеня вираженості, у 13 випадках діагностовані рак і підозра на рак. У віковій групі 40-49 років збільшена кількість проліферативних процесів різного ступеня вираженості, збільшена кількість підозри на рак і рак шлунка - 11 випадків. Можна висловити припущення, що з віком підвищується схильність до малігнізації виразки шлунка.

У віковій групі 50-59 років збільшувалася загальна кількість осіб з виразковою хворобою (375), з яких у 146 осіб не виявлено змін в епітелії, а в 173 осіб виявлені проліферативні зміни різного ступеня вираженості, у 13 випадках виявлена виражена проліферація з атипією і в 25 випадках цитологом висловлена підозра на рак і встановлений рак шлунка.

У наступних вікових групах (60-69 і 70 років і старші) кількість хворих на виразкову хворобу

зменшувалася. При цьому відмічалось зростання кількості проліферативних процесів різного ступеня вираженості, випадків підозри раку і його розвитку.

Таким чином, в осіб з виразковою хворобою шлунка з віком збільшуються проліферативні процеси в епітелії та випадки раку і підозри на рак. При зменшенні майже в два рази кількості хворих на виразку шлунка у віковій групі 70 років і старше, порівняно з групою 60-69 років, збільшилася відносна кількість проліферативних процесів, підозри на рак і виявлений рак.

Необхідно зазначити, що за давності захворювання на виразкову хворобу шлунка в осіб старшого віку (60-70 років і старші) збільшуються шанси малігнізації і розвитку злоякісної пухлини в шлунку.

2. Порівняльна характеристика ендоскопічних і цитологічних досліджень після оперативних втручань на шлунку з приводу виразкової хвороби

У цитологічний підрозділ клініко-діагностичної лабораторії обласного онкологічного диспансеру надходили мазки із поліклінічного диспансерного відділення від пацієнтів, яким зроблені операції на шлунку – резекція шлунка за методами Більрот I та Більрот II – 296 осіб (табл. 3,4).

Як видно з табл. 3, у 271 пацієнта із 296 ендоскопічно діагностований гастрит, у 13 – рецидив виразки шлунка, у 9 – підозра на рак, і в трьох – поліп слизової оболонки шлунка.

У віковій групі 20-29 років після оперативного лікування виразкової хвороби ендоскопічно встановлений гастрит у трьох випадках.

Із 19 випадків у віковій групі 30-39 років в однієї особи ендоскопічно виявлений рецидив виразки, в інших випадках (18) – гастрит.

У віковій групі 40-49 років у 52 осіб ендоскопічно виявлений гастрит і в одного пацієнта – рецидив виразки шлунка.

Найбільшою була група віком 50-59 років – 106 осіб. У двох із них ендоскопістом висловлена підозра на рак оперованого шлунка.

У 64 пацієнтів у віковій групі 60-69 років ендоскопічно встановлений гастрит, у 9 – рецидив виразки, у трьох осіб – підозра на рак і рак.

У віковій групі 70 років і старші, порівняно з попередньою віковою групою, кількість осіб зменшилася майже наполовину. За даними ендоскопії, гастрит виявлено в 30, рецидив виразки шлунка – у двох, підозра на рак і рак шлунка – у 7 осіб. Характеристика цитологічних досліджень після оперативного лікування виразкової хвороби представлена в таблиці 4.

При цитологічному дослідженні мазків (табл. 4), одержаних в ендоскопічному відділенні ООД від пацієнтів після оперативного втручання з приводу виразкової хвороби, у 144 осіб епітелій слизової оболонки шлунка був без атипії, у 103 осіб виявлена проліферація покровно-ямкового епітелію, у 27 осіб – виражена проліферація, у трьох осіб – виражена проліферація з атипією, і

в чотирьох - цитологічно виявлений рак і підозра на рак. Неінформативних - 15 мазків.

У віковій групі 20-29 років (3 особи) епітелій шлунка був без атипії.

При цитологічному дослідженні у віковій групі 30-39 років в 9 осіб не виявлено змін покровно-ямкового епітелію, проліферація і виражена проліферація покровно-ямкового епітелію виявлена в 9 осіб і в одному випадку мазок виявився неінформативним.

У 20 випадках у віковій групі 40-49 років покровно-ямковий епітелій без атипії, у 24 пацієнтів

виявлена проліферація, у трьох осіб – виражена проліферація, у двох осіб – виражена проліферація з атипією, 4 мазки були неінформативними.

У пацієнтів вікової групи 50-59 років при цитологічному дослідженні у 55 осіб покровно-ямковий епітелій - без атипії, у 43 осіб виявлені проліферативні процеси різного ступеня вираженості, в одного пацієнта цитолог виставив діагноз підозри на рак і в одного - виявлений рак шлунка.

У наступних вікових групах кількість пацієнтів знижувалася. При цитологічному дослідженні в 38 осіб (вікова група 60-69 років) покри-

Таблиця 1

Розподіл хворих за діагнозами за період 1992-2001 рр.

№ п/п	Клінічний (ендоскопічний) діагноз	Кількість хворих
1.	Виразкова хвороба шлунка	1256
2.	Оперативні втручання на шлунку	296
	Разом	1552

Таблиця 2

Порівняльна характеристика результатів клінічного (ендоскопічного) і цитологічного дослідження у хворих на виразкову хворобу шлунка у віковому аспекті за період 1992-2001 рр.

Вік, роки	Клінічний діагноз Виразкова хвороба шлунка	Цитологічний висновок						
		Епітелій шлунка без атипії	Проліферація епітелію	Проліферація епітелію	Проліферація атипова	Підозра на рак	Рак	Неінф. мазки
20-29	37 (2,9%)	16 (1,2%)	11 (0,9%)	9 (0,7%)	-	1 (0,1%)	-	-
30-39	111 (8,8%)	40 (3,1%)	39 (3,1%)	19 (1,5%)	3 (0,3%)	1 (0,1%)	1 (0,1%)	8 (0,6%)
40-49	271 (21,6%)	118 (9,4%)	69 (5,5%)	50 (4,0%)	7 (0,6%)	8 (0,7%)	3 (0,2%)	16 (1,2%)
50-59	375 (29,9%)	146 (11,6%)	107 (8,5%)	53 (4,2%)	13 (1,0%)	15 (1,2%)	10(0,8%)	31(2,6%)
60-69	347 (27,6%)	137 (10,9%)	118 (9,4%)	47 (3,7%)	13 (1,0%)	8 (0,7%)	6 (0,5%)	18(1,4%)
70 і >	115 (9,1%)	41 (3,2%)	32 (2,5%)	16 (1,3%)	9 (0,7%)	6 (0,4%)	6 (0,5%)	5 (0,4%)
Разом	1256 (100%)	498 (39,6%)	376 (29,9%)	194 (15,4%)	45 (3,6%)	39 (3,2%)	26(2,1%)	78(6,2%)

Таблиця 3

Характеристика результатів ендоскопічного дослідження до і після оперативного лікування виразкової хвороби шлунка

Вік пацієнтів, роки	Ендоскопічні дослідження – клінічний діагноз				
	До операції	Стан після операції			
	Виразка шлунка	Гастрит	Рецидив виразки	Підозра на рак	Поліп
20-29	3	3	-	-	-
30-39	19	18	1	-	-
40-49	53	52	1	-	-
50-59	106	104	-	2	-
60-69	76	64	9	2	1
70 і >	39	30	2	5	2
Разом	296	271	13	9	3

Таблиця 4

Характеристика результатів цитологічного дослідження після оперативного лікування виразкової хвороби шлунка

Вік, роки	Цитологічні висновки після оперативного втручання на шлунку з приводу виразкової хвороби						
	Епітелій шлунка без атипії	Проста проліферація	Виражена проліферація	Проліферація з атипією	Підозра на рак	Рак шлунка	Неінформ. мазки
20-29	3	-	-	-	-	-	-
30-39	9	6	3	-	-	-	1
40-49	20	24	3	2	-	-	4
50-59	55	31	12	-	1	1	6
60-69	38	29	4	1	-	1	3
70 і >	19	13	5	-	-	1	1
Разом	144	103	27	3	1	3	15

вно-ямковий епітелій - без атипії, у трьох осіб мали місце проліферативні процеси різного ступеня вираженості (в одного із них – виражена проліферація з атипією) і в одного цитологічно виявлений рак шлунка.

У віковій групі 70 років і старші при цитологічному дослідженні в 19 осіб покровно-ямковий епітелій - без атипії, у 18 осіб виявлена проста й істотна проліферація покровно-ямкового епітелію. Рак шлунка діагностовано в одного пацієнта, один мазок був неінформативним.

Висновки

1. Систематичне застосування цитоморфологічного та ендоскопічного дослідження сприяє уточненню стану слизової оболонки шлунка, дозволяє деталізувати вікову залежність патології шлунка при виразковій хворобі.

2. Поєднані ендоскопічні та цитоморфологічні дослідження дають чітке уявлення про характер патологічного процесу в шлунку і дозволяють з більшою впевненістю призначити адекватне лікування.

3. Пацієнти, в яких настала епітелізація виразки шлунка і які перенесли операцію з приводу виразкової хвороби шлунка, повинні систематично проходити диспансерне обстеження з комплексом інструментальних і цитоморфологічних досліджень з метою своєчасного виявлення посилення процесів проліферації та малігнізації епітелію шлунка.

Перспективи подальших досліджень. Одержані дані можуть стати основою для подальшого поглибленого вивчення виразкової хвороби шлунка.

Література

1. Агибалов А.Н. Результаты использования схем тройной терапии. Дыхательный тест как контр-

роль эффективности эрадикации *Helicobacter pylori* // Сучасна гастроентерологія.- 2006.- №1.- С.68-70.

2. Богданов Б.А., Бондарь М.В., Лисаченко И.В. и др. Вопросы диагностики и тактики хирургического лечения ложноположительного рака желудка // Матер. X з'їзду онкологів України. – Київ, 2001. - С. 94-95.
3. Гомоляко І.В., Рижий Л.М., Тумасова К.П., Григорова І.В. Результаты комплексного дослідження ролі *Helicobacter pylori* в розвитку виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки. Матеріали VII Конгресу патологів України // Гал. лікар. вісник. - 2003. - Т.10, №4. - С. 123-124.
4. Кирика Н.В., Бодруг Н.И., Буторов С.И. и др. Клиническая эффективность комбинированной антихеликобактерного лечения больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки// Клин.мед. - 2003. - Т.81, №1. - С.32-39.
5. Коляда А.П. Сифилис желудка, имитирующий рак// Матер. X з'їзду онкологів України. – Київ, 2001. - С. 94-95.
6. Садчиков В.Д., Ищенко С.В., Садчикова М.В. Фиброгастроскопия і клінічна діагностика раку шлунка. Матеріали VII Конгресу патологів України// Гал. лікар. вісник. – 2003. - Т.10, №4. - С. 142-243.
7. Успенская М.Н., Кашновский В.П., Ткаченко Е.И., Хансон К.П. Инфекция *Helicobacter pylori* в свете современных представлений о гастроканцерогенез и пепсин-пепсиноген-образующей функции желудка. // Вопр. онкол. - 2005. - Т.51, №5. - С.533-539.
8. Циммерман Я.С. Актуальные проблемы гастроэнтерологии в нашей стране// Клин. мед. – 2003. - Т.81, №4. - С. 4-11.

A COMPARATIVE CHARACTERISTIC OF A CYTOMORPHOLOGIC AND ENDOSCOPIC STUDY IN PEPTIC ULCER BASED ON THE FINDINGS OF THE IVANO-FRANKIVS'K REGIONAL ONCOLOGIC CENTRE OVER A 10- YEAR PERIOD (1992-2001)

*I.Yu.Kostins'kyi, L.I.Khananaiev, V.G.Honchar,
V.R.Romanchuk, Ye.M.Yurkevych, B.P.Diakiv, M.Y.Mytsak*

Abstract. A comparison of the cytomorphological and endoscopic methods of investigation in the case of gastric ulcer in 1552 patients has been carried out. The endoscopic and cytomorphologic investigation methods mutually complement each other, contributing to efficient diagnostics with further prescription of adequate multimodality treatment. The importance of the cytomorphologic and endoscopic investigation has been underlined in case of a prophylactic medicalexamination following conservative and surgical treatment of gastric ulcer for the purpose of an early detection of the process of proliferation and malignancy of the gastric mucous membrane

Key words: goetric ulcer, cytomorphology, endoscopy, oncology.

State Medical University (Ivano-Frankivs'k)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №4.- P.222-225

Надійшла до редакції 17.07.2006 року

УДК 616.36-002-08:615.375

*В.Ю.Миронов, К.Л.Сервецкий, Е.В.Никитин, Б.Н.Пясецкий, Т.В.Чабан, Н.В.Андреева***НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ**Кафедра инфекционных болезней с эпидемиологией (зав. – проф. К.Л.Сервецкий)
Одесского государственного медицинского университета

Резюме. Показана роль перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы в патогенезе хронических гепатитов В, С, В+С. Отмечен положительный эффект применения гептрала, амиксина и их комбинации.

Ключевые слова: хронические вирусные гепатиты, патогенез, лечение.

Введение. Проблема лечения больных хроническими вирусными гепатитами (ХВГ) становится все более актуальной в гепатологии. Этиологическим фактором хронических гепатитов чаще всего являются вирусы гепатита В (VHB) и С (VHC). В последнее время участились случаи вирусных микст-гепатитов В+С, что придает особую актуальность лечению и профилактике ХВГ, поскольку эти заболевания ведут к потере трудоспособности, формированию цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Одной из важных, на наш взгляд, причин хронизации вирусных гепатитов, является способность VHB и VHC к длительной персистенции в клетках печени. Установлено, что повреждающее действие вируса в гепатоцитах всегда сопровождается усилением процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), разрушающего мембраны гепатоцитов [1,2,4].

ПОЛ является важнейшим регулятором функции и показателем стабильности клеточных мембран. ПОЛ происходит постоянно на стационарном уровне в мембранах и мембранных структурах любой клетки за счет свободно-радикального окисления (СРО) [2, 5]. В физиологических условиях уровень ПОЛ поддерживается благодаря действию различных компонентов антиоксидантной системы (АОС). В работах последних лет показано, что интенсификация процессов СРО с одной стороны, и снижение активности АОС с другой стороны, имеют существенное значение для формирования цитолиза [2,4,5].

В лечении хронических гепатитов (ХГ) не полностью учитываются причины цитолиза гепатоцитов, такие как повышение активности процессов ПОЛ и состояние антиоксидантной системы [3].

Одним из решающих факторов в хронизации инфекционного процесса при инфекционных заболеваниях является недостаточность интерферогенеза. Целенаправленный синтез производных флуоренона позволил получить в физико-химическом научно-исследовательском институте АН Украины соединение, аналогичное тилорану (С.А. Андронати, Л.А. Литвинова, 1983) – препарат амиксин.

Поскольку в функционировании АОС существенную роль играет состояние глутатионовой

антиоксидантной редокс-системы, обратили внимание на препарат гептрал (активное вещество S-аденозил-L-метионин 1,4 бутантиосульфид (адеметионин)).

Под наблюдением находилось 87 больных ХВГ. В результате проведенного маркерного анализа хронический гепатит В верифицирован у 42 больных, хронический гепатит С - у 26, гепатит В+С – у 19 больных. Все обследованные больные зрелого возраста. Активность процесса оценивали по клинической картине, активности АлАТ, АсАТ, содержанию билирубина и его фракций, флокуляционным пробам, белковому спектру сыворотки.

Изучение системы ПОЛ/АОС осуществляли по ряду компонентов этой системы: хемилуминесценции (ХЛ) плазмы крови, содержанию сульфгидрильных групп (SH-групп) сыворотки, глутатионредуктазы (ГР), содержанию восстановленного глутатиона (GSH) в сыворотке крови и эритроцитах.

У всех обследованных больных в сыворотке крови и эритроцитах определяли концентрацию малонового альдегида (МА) - по методу, предложенному И.Д.Стальной и Т.Г.Гаришвили.

ХЛ плазмы крови изучали по методике Ю.А.Владимирова с индуцированием ХЛ ионами Fe^{2+} в концентрации 10^{-3} моль. При этом регистрировали вспышки ХЛ типичные для липидсодержащих систем. Интенсивность ХЛ оценивали по амплитуде вспышек (i_1 и i_2), которые регистрировали электронным фотоумножителем ФЭУ-35А), (чувствительность фотокатода 90 мка/лн, темновой ток 10^{-10} А), работающим в квантометрическом режиме. Результаты записывались графически. Выходной сигнал подчинялся статистике Пуассона. Содержание SH-групп в сыворотке крови определяли калориметрически при длине волны 340 нм. Исследования проводили дважды: в период обострения ХВГ и его ремиссии.

Данные показателей ПОЛ/АОС у больных ХВГ представлены в таблице 1.

Таким образом, изменения компонентов ПОЛ/АОС у больных ХВГ свидетельствует о значении дисбаланса ПОЛ/АОС в хронизации вирусных гепатитов. Следует отметить, что изученные нами показатели ПОЛ/АОС больше выражены в период обострения, что объясняется фазой репли-

Таблиця 1

Показатели ПОЛ/АОС у больных ХВГ в динамике болезни (M±m)

Показатель	Единицы измерения	n	Период болезни		Доноры (контроль), n=30
			Обострение	Ремиссия	
ХЛ	i ₁ имп/с	87	478,0±6,2*	234,0±3,9*	118,0±1,1
ХЛ	i ₂ имп/с	87	578,0±4,1*	262,0±4,7*	144,0±1,4
SH-гр.	моль/10 ⁻⁵ белка	87	0,18980±0,01143*	0,11940±0,02712	0,1490±0,0121
ГР	нмоль НАДФ·Н ₂ / 1 г белка	87	40,1±2,46*	47,2±2,62	49,0±1,56
	нмоль НАДФ·Н ₂ / 1 г Нб	87	190,5±6,22*	246,7±8,93*	267,4±4,83
GSH	мг/мл сыворотки	87	126,2±4,32*	143,6±2,93*	150,10±8,42
	мг/мл эр. взвеси	87	314,7±5,48*	366,5±4,23*	392,5±6,38
МА	нмоль/л сыворотки	87	297,2±13,42 *	264,8±8,74 *	240,3±3,97
	нмоль/л эр. взвеси	87	186,3±16,25*	171,5±7,91*	142,0±4,28

Примечание. * - достоверная разница по сравнению с показателем доноров

кации вирусов, так как в период ремиссии показатели имеют тенденцию к нормализации, либо нормализуются. Выявленные нарушения в системе ПОЛ/АОС не зависели от типа вируса гепатита, а обусловлены активностью гепатита.

У всех обследованных больных до начала лечения гептралом в начале обострения хронического вирусного гепатита в сыворотке крови и эритроцитах установлена активация ГР на фоне снижения концентрации GSH и SH-групп. Это явление, на наш взгляд, свидетельствует о компенсаторном напряжении в функционировании глутатионовой редокс-системы с формированием недостатка восстановленных эквивалентов, направленных на снижение активности процессов ПОЛ, имеющих место при репликации вирусов в гепатоцитах и других клетках организма. Для обеспечения равновесия в системе ПОЛ/АОС организм вынужден повысить активность ключевых ферментов, являющихся основными факторами внутриклеточной защиты от избытка перекисей и радикалов. Так, в периоде разгара ХВГ у больных, получавших только базисную терапию, наблюдалось некоторое снижение активности ГР (по сравнению с началом обострения ХВГ) в сыворотке крови. На высоте клинических проявлений, при наличии признаков интоксикации, высокой активности аминотрансфераз и тимолового показателя имело место выраженное снижение активности ГР и восстановленных форм глутатиона в сыворотке крови больных, что является свидетельством истощения антиоксидантной защиты организма больного.

У лиц, получавших на фоне базисной терапии гептрал, активность ГР, концентрация GSH, SH-групп были достоверно выше показателей у больных контрольной группы в эритроцитах и в сыворотке крови. Это является свидетельством наличия в механизме действия гептрала антиоксидантных свойств. В этой группе больных к 17-му дню лечения цифры концентрации билирубина были на 52% ниже показателей у больных контрольной группы, на 63% уменьшалась активность аминотрансфераз, на 32% сокращались сроки интоксикации, восстанавливались показатели тимоловой пробы, что является клиническим подтверждением сделанных выше предположений.

В периоде реконвалесценции (25-30-й день лечения) у лиц опытной группы активность ГР в сыворотке крови приближалась к показателям у здоровых лиц и была достоверно выше, чем у больных контрольной группы ($P < 0,05$). Концентрация восстановленных форм глутатиона и сульфгидрильных групп у больных, получавших гептрал, нормализовалась, в то время как у больных, не получавших препарат, эти показатели были достоверно ниже ($P < 0,05$) и не достигали показателей в контроле. У этих больных не наблюдалось существенных сдвигов в активности аминотрансфераз и показателей тимоловой пробы, в то время как у больных, получавших гептрал, активность АлАТ и АсАТ составляла $1,1 \pm 0,31$ мкмоль/л, тимоловая проба соответствовала общепринятым физиологическим нормам. Таким образом, гептрал оказывает благоприятное влияние на течение хронических вирусных гепатитов.

Амиксин-2,7-бис/2-(диэтиамино) этокси/флюорен-9-ОН дигидрохлорид синтетический индуктор интерферона перорального применения с широким спектром противовирусной активности в отношении ДНК- и РНК-содержащих вирусов. Он обладает целым комплексом биологически ценных свойств: стимулирует образование в организме α , β , γ -интерферонов, обладает иммуномодулирующим действием, стимулируя стволовые клетки костного мозга, усиливает антителообразование, уменьшает степень иммунодепрессии, восстанавливает соотношение Т-супрессоров и Т-хелперов. Препарат использовали по разработанной нами схеме: 0,125 г один раз в день 2 дня подряд с перерывом 5 дней на протяжении 4-5 недель.

Для оценки результатов лечения амиксином, учитывались объективные и субъективные клинические данные, показатели общепринятых лабораторных тестов, а также уровень сывороточного интерферона. У обследованных здоровых лиц среднемаксимальный уровень интерферона сыворотки крови не превышал фоновых показателей и составил 8 ед/мл (колебания от 4 до 16 ед/мл). У большинства больных ХВГ до начала лечения наблюдались низкие цифры интерферона (0-8 ед/мл). В процессе комплексного лечения больных ХВГ уровень интерферона сыворот-

Таблиця 2

Концентрація МДА в крові больних ХВГ в залежності від методу терапії (M±m)

Спосіб лікування	Базисна терапія n=30		Базисна терапія + Амиксин і гептрал, n=30	
	Еритроц., нмоль/л зр.взвеси	Сыворотка, нмоль/л сыворотки	Еритроц., нмоль/л зр.взвеси	Сыворотка, нмоль/л сыворотки
Періоди болізни				
В періоді розгара	294,1±10,32*	303,4±4,70*	190,7±9,32*	269,3±8,64*
В періоді стихання клінічних проявлень	146,3±3,62*	249,1±4,80*	127,3±6,51*	231,3±3,71*
У донорів	142,0±4,28	240,3±3,97	-	-

Примечание. * - достоверная разница по сравнению с показателем доноров

ки крові у всіх больних колебалася від 4 до 16 ед/мл. Но в групі больних, отримувалих амиксин, наблюдалось значительное повышение содержания интерферона в сыворотке урови и сохранялось на этом уровне в течение 5-6 дней после приема препарата.

Сочетанное назначение амиксина и гептрала на фоне базисной терапии у 45% наблюдаемых больных способствовало снижению активности АлАТ к 30-му дню от начала лечения. Активность АсАТ в сыворотке крови больных нормализовалась у 65%, в то время как в группе больных, получавших базисную терапию, активность АлАТ и АсАТ была умеренно повышенной на протяжении всего месячного курса лечения.

При исследовании концентрации МА в эритроцитах и сыворотке крови больных ХВГ и ХГС на фоне проводимой терапии получены следующие результаты (таблица 2).

Такое действие на активность процессов ПОЛ при ХВГ комбинации препаратов амиксина и гептрала может быть обусловлено снижением активности репликации вируса в гепатоцитах и других клетках организма больного в результате активации интерферогенеза амиксином и антиоксидантного действия гептрала и амиксина.

Данное предположение подтверждается значительным улучшением в клинической картине болізни и показателей активности цитолитических процессов, о чем свидетельствует сокраще-

ние сроков интоксикации, снижение активности аминотрансфераз, более длительная ремиссия.

Литература

1. Белобородова Э.И., Савченко И.В., Белобородова Е.В. и др. Метаболические аспекты прогнозирования исходов хронического вирусного гепатита // Клин. мед. – 2005. – №2. – С. 53-56.
2. Громашевская Л.Л. Вирусные гепатиты как полиорганный системный патология / В кн.: Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителей и их исходы. – Киев, 2001. – С. 97-101.
3. Конусова В.Г., Романова Е.С., Чурилова И.В. и др. Изменение показателей оксидантного и цитокинового статуса больных хроническим вирусным гепатитом С и В при лечении препаратом рекомбинантного интерлейкина 1β человека // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т.2, № 1. – С. 20-27.
4. Casini A., Ceni E., Calzano R. et al. Neutrophil-derived superoxide anion induces lipid peroxidation and stimulates collagen synthesis in human hepatic stellate cells: role of nitric oxide // Hepatology. – 1997. – Vol.25. – P. 361-367.
5. Romero F.J., Bosch-Morell F., Romero M.J. et al. Lipid peroxidation products and antioxidants in human disease // Environ. Health Perspect. – 1998. – Vol. 106 (Suppl. 5). – P. 1229-1234.

SOME ASPECTS OF PATHOGENESIS AND PATHOGENETIC THERAPY OF CHRONIC VIRAL HEPATITES

V. Yu. Mironov, K. L. Servetsky, Ye. V. Nikitin, B. N. Pyasetsky, T. V. Chaban, N. V. Andreieva

Abstract. The role of lipid peroxidation and antioxidant system in the pathogenesis of chronic hepatitis B, C, B+C. Has been demonstrated using heptral, amyxin and their combination has been shown to possess a positive effect.

Key words: chronic viral hepatitis, pathogenesis, treatment.

State Medical University (Odessa)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №4. – P.226-228

Надійшла до редакції 21.06.2006 року

УДК 616.2 – 022.7 – 085: 616. 097

*В.Д.Москалюк, М.А.Андрейчин***ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ КЛІТИННОГО ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА ГОСТРІ РЕСПІРАТОРНІ ІНФЕКЦІЇ НЕУТОЧНЕНОЇ ЕТІОЛОГІЇ ПІД ВПЛИВОМ РІЗНИХ МЕТОДІВ ЛІКУВАННЯ**

Кафедра інфекційних хвороб (зав. – проф. А.М.Сокол)
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці
Кафедра інфекційних хвороб (зав. – проф. М.А.Андрейчин)

Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я.Горбачевського

Резюме. У хворих на гострі респіраторні захворювання, неуточненої етіології, встановлено пригнічення Т-клітинної ланки імунітету. Застосування у комплексній терапії імуномодулювальних препаратів забезпечує приріст більшості досліджуваних показників клітинного імунітету порівняно із базисною терапією. Найкра-

щий імуностимулювальний ефект зумовлює інгаляційне введення лаферону в дозі 1 млн. МО один раз на день упродовж перших трьох днів хвороби, найнижчий – застосування лаферону в дозі 200 000 МО.

Ключові слова: ГРВІ, клітинний імунітет, лікування.

Вступ. В Україні, як і в інших країнах світу, захворюваність на гострі респіраторні хвороби (ГРХ) становить велику медико-соціальну проблему [1,2]. Щорічно ГРХ уражають від 10 до 75% населення Земної кулі і є основною причиною втрат працездатності, причому в найактивнішому віці [3,4].

Згідно із сучасними уявленнями, однією із провідних причин частих респіраторних захворювань є імунологічна недостатність, яка почасти виникає на фоні необґрунтованого лікування антибіотиками попередніх випадків ГРХ, тощо [5,6]. Відомо, що як у розпалі грипу чи іншого ГРХ, так і тривалий час після одужання визначається зниження захисних механізмів організму, що потребує імунологічної корекції [6,7].

У літературі є повідомлення про застосування при ГРХ різних імуномодуляторів, однак відсутність бажаного ефекту від їх призначення, змушує науковців проводити подальші наукові експерименти.

Мета дослідження. Вивчити динаміку показників клітинного імунітету у хворих на ГРХ, неуточненої етіології, під впливом різних методів лікування.

Матеріал і методи. Враховуючи важливу роль клітинного імунітету в патогенезі розвитку респіраторних інфекцій, визначали його стан до початку і після закінчення лікування. Обстежено 114 хворих військовослужбовців строкової служби, які перебували на стаціонарному лікуванні в інфекційному відділенні базового військового госпіталю м. Чернівці з діагнозом гостре респіраторне захворювання, неуточненої етіології. Усіх хворих розподілили на 4 підгрупи. Хворі I підгрупи отримували базисну терапію, яка включала нестероїдні протизапальні, десенсибілізуючі та відхаркувальні препарати, вітаміни тощо (БТ), II підгрупи – поєднання БТ з інгаляційним прийомом лаферону в дозі 200 тис. МО (Л-200), III підгрупи – поєднання БТ із лафероном у дозі 500 тис. МО (Л-500), IV підгрупи – БТ із лафероном у дозі 1 млн. МО. Інгаляції лаферону здійснювалися один раз на день упродовж перших трьох

днів хвороби за допомогою компресорного небулайзера "Бореал", фірми "Flaem Nuova" (Італія).

У усіх пацієнтів у крові підраховували кількість лейкоцитів (Лк) і лімфоцитів (Лф), рівні субпопуляцій Т-лімфоцитів: CD₃, CD₄, CD₈ із застосуванням моноклональних антитіл виробництва МКАТ "Клонспект" (Росія), розраховували також співвідношення CD₄/CD₈. Використовувалися також серологічний та імунофлуоресцентний методи для встановлення етіології ГРВІ.

Важливим аспектом дослідження було досягання репрезентативності підгруп на основі практично однакового вихідного (на момент початку терапії) рівня досліджуваних показників клітинного імунітету.

Всі отримані результати статистично оброблялися на РС IBM 586 за програмою "Statgraphics" (США).

Результати дослідження та їх обговорення. Одержані результати дозволили не тільки з'ясувати характер перебігу гострих респіраторних захворювань, неуточненої етіології, при різних видах терапії, але й встановити оптимальну методику.

Застосування БТ (табл. 1) супроводжувалося зниженням кількості Лк у периферичній крові (на 9,18%, P<0,01), збільшенням абсолютної кількості CD₃ і CD₄ (відповідно на 19,90 і 27,27%, P<0,05) та відносної кількості субпопуляцій CD₃ і CD₈ (відповідно на 3,07%, P<0,01 і 3,91%, P<0,05). Прослідковувалася тенденція до зростання в крові часток Лф і CD₄, також до збільшення співвідношення CD₄/CD₈ (на 15,57%, P>0,05).

Застосування Л-200 у комплексній терапії (табл. 2) викликало зниження кількості Лк (на 7,76%, P<0,01) і зростання абсолютної та відносної кількості Лф та досліджуваних субпопуляцій Т-лімфоцитів. Так, вміст Лф підвищувався більше, ніж на 30% (P<0,001), відносної кількості CD₃ – на 19,19% (P<0,001), а абсолютної – у 2 рази (P<0,001).

Відносний вміст CD₄ і CD₈ відповідно збільшився на 32,46 і 43,18% (P<0,001). Їх абсолютна

Таблиця 1

Динаміка показників клітинного імунітету у хворих на гострі респіраторні захворювання, які отримували тільки БТ (n=26) (M±m)

Показник	При вступі в стаціонар	При виписуванні зі стаціонару	Ступінь відхилення, %	P
Лк·10 ⁹ , ·л ⁻¹	6,90±0,20	6,09±0,19	-9,18±4,65	<0,01
Лф, %	23,73±0,40	24,35±0,19	+3,38±2,06	>0,05
Лф·10 ⁹ , ·л ⁻¹	1,30±0,03	1,30±0,03	+1,48±2,59	>0,05
CD ₃ , %	59,85±0,51	61,58±0,22	+3,07±0,90	<0,01
CD ₃ ·10 ⁹ , ·л ⁻¹	0,62±0,03	0,70±0,02	+19,90±6,49	<0,05
CD ₄ , %	31,08±0,44	31,62±0,21	+2,28±1,69	>0,05
CD ₄ ·10 ⁹ , ·л ⁻¹	0,43±0,02	0,50±0,02	+27,27±9,19	<0,05
CD ₈ , %	24,42±0,36	25,23±0,18	+3,91±1,76	<0,05
CD ₈ ·10 ⁹ , ·л ⁻¹	0,42±0,03	0,42±0,02	+13,75±9,59	>0,05
CD ₄ /CD ₈	0,60±0,03	0,65±0,01	+15,27±7,19	>0,05

Примітка. Тут і в інших таблицях: P – вірогідність відмінностей між абсолютними показниками, зафіксованими при вступі та виписуванні

Таблиця 2

Динаміка показників клітинного імунітету у хворих на гострі респіраторні захворювання, у комплексну терапію яких входив Л-200 (n=29) (M±m)

Показник	При вступі в стаціонар	При виписуванні зі стаціонару	Ступінь відхилення, %	P
Лк·10 ⁹ , ·л ⁻¹	6,88±0,20	6,18±0,13	-7,76±3,47	<0,01
Лф, %	23,52±0,34	31,48±0,55	+34,49±2,85	<0,001
Лф·10 ⁹ , ·л ⁻¹	1,27±0,03	1,65±0,05	+31,41±4,88	<0,001
CD ₃ , %	59,10±0,42	70,34±0,65	+19,19±1,38	<0,001
CD ₃ ·10 ⁹ , ·л ⁻¹	0,62±0,03	1,33±0,05	+131,3±16,2	<0,001
CD ₄ , %	30,90±0,38	40,76±0,54	+32,46±2,33	<0,001
CD ₄ ·10 ⁹ , ·л ⁻¹	0,44±0,02	0,77±0,04	+97,30±23,12	<0,001
CD ₈ , %	24,45±0,38	34,79±0,52	+43,18±2,90	<0,001
CD ₈ ·10 ⁹ , ·л ⁻¹	0,45±0,03	0,59±0,02	+50,48±11,93	<0,001
CD ₄ /CD ₈	0,62±0,03	0,98±0,04	+70,73±12,59	<0,001

Таблиця 3

Динаміка показників клітинного імунітету у хворих на гострі респіраторні захворювання, у комплексну терапію яких входив Л-500 (n=29) (M±m)

Показник	При вступі в стаціонар	При виписуванні зі стаціонару	Ступінь відхилення, %	P
Лк·10 ⁹ , ·л ⁻¹	6,53±0,12	6,14±0,12	-2,22±2,24	<0,05
Лф, %	24,41±0,33	34,93±0,46	+44,01±3,06	<0,001
Лф·10 ⁹ , ·л ⁻¹	1,23±0,03	2,11±0,04	+73,19±4,81	<0,001
CD ₃ , %	60,38±0,49	72,28±0,38	+19,88±0,98	<0,001
CD ₃ ·10 ⁹ , ·л ⁻¹	0,77±0,05	1,49±0,02	+123,8±19,3	<0,001
CD ₄ , %	31,03±0,35	42,76±0,38	+38,31±2,11	<0,001
CD ₄ ·10 ⁹ , ·л ⁻¹	0,48±0,02	0,95±0,03	+107,8±11,5	<0,001
CD ₈ , %	23,52±0,31	37,86±0,36	+61,79±2,65	<0,001
CD ₈ ·10 ⁹ , ·л ⁻¹	0,42±0,03	0,75±0,02	+107,5±16,6	<0,001
CD ₄ /CD ₈	0,67±0,02	1,28±0,02	+95,81±6,02	<0,001

Таблиця 4

Динаміка показників клітинного імунітету у хворих на гострі респіраторні захворювання, у комплексну терапію яких входив Л-1млн. МО (n=30) (M±m)

Показник	При вступі в стаціонар	При виписуванні зі стаціонару	Ступінь відхилення, %	P
Лк·10 ⁹ , ·л ⁻¹	6,49±0,16	6,06±0,09	-4,96±2,72	<0,05
Лф, %	23,80±0,28	36,17±0,43	+52,36±2,07	<0,001
Лф·10 ⁹ , ·л ⁻¹	1,26±0,03	2,15±0,03	+73,37±4,92	<0,001
CD ₃ , %	58,67±0,49	73,27±0,37	+25,10±1,05	<0,001
CD ₃ ·10 ⁹ , ·л ⁻¹	0,67±0,03	1,53±0,02	+141,9±12,2	<0,001
CD ₄ , %	31,60±0,45	43,60±0,33	+38,77±2,22	<0,001
CD ₄ ·10 ⁹ , ·л ⁻¹	0,39±0,02	0,97±0,03	+178,9±20,6	<0,001
CD ₈ , %	23,07±0,27	38,43±0,30	+67,30±2,39	<0,001
CD ₈ ·10 ⁹ , ·л ⁻¹	0,35±0,02	0,77±0,02	+145,1±14,5	<0,001
CD ₄ /CD ₈	0,57±0,03	1,36±0,02	+163,7±16,8	<0,001

кількість зросла відповідно на 97,30 і 50,48% ($P < 0,001$). Зазначені коливання субпопуляцій Т-лімфоцитів викликали підвищення співвідношення CD_4/CD_8 на 70,73% ($P < 0,001$).

Ще більш виражені відхилення показників клітинного імунітету спостерігались у хворих на гострі респіраторні захворювання після застосування в комплексній терапії Л-500 (табл. 3).

Із таблиці випливає, що при помірному зниженні в крові кількості лейкоцитів суттєво зростає відносний і абсолютний вміст Лф (на 44,01 і 73,19% відповідно, $P < 0,001$). Абсолютний вміст CD_3 , CD_4 і CD_8 збільшувалися більше, ніж у 2 рази ($P < 0,001$), їх відносна кількість підвищувалася відповідно на 19,88, 38,31 і 61,79% ($P < 0,001$). Все це супроводжувалося значним збільшенням співвідношення CD_4/CD_8 – на 95,81% ($P < 0,001$).

Збільшення дози лаферону до 1 млн. МО (табл. 4) зумовлювало на тлі помірного зниження загального вмісту в крові Лк ще більше зростання абсолютних значень кількості Лф (на 73,37%, $P < 0,001$), CD_3 , CD_4 і CD_8 – майже у 2,5 рази ($P < 0,001$). Їх відносні значення знаходилися на аналогічному рівні, як і при застосуванні Л-500.

Привертає увагу той факт, що співвідношення CD_4/CD_8 після застосування в комплексній терапії Л-1 млн. МО досягало максимального рівня й порівняно з початковим періодом лікування зросло на 163,7% ($P < 0,001$).

Висновки

1. У хворих на гострі респіраторні захворювання, не уточненої етіології, встановлено пригнічення Т-клітинної ланки імунітету.

2. Застосування в комплексній терапії імуномодулювальних препаратів зумовлює значніший приріст більшості досліджуваних показників клітинного імунітету порівняно із базисною терапією.

DYNAMICS OF CELL-MEDIATED IMMUNITY PARAMETERS IN PATIENTS WITH ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS OF UNSPECIFIED ETHIOLOGY UNDER THE INFLUENCE OF DIFFERENT MODES OF TREATMENT

V.D.Moskaliuk, M.A.Andreichyn

Abstract. A suppression of the T-cellular component of immunity has been established in patients with acute respiratory diseases of unspecified etiology. The use of immunomodulating remedies in multimodality therapy insures a considerable increase of the majority of the parameters of cell – mediated immunity under study compared with basic therapy. The best immunostimulating effect is brought about by laferon introduction through inhalation in a dose of 1 million IU once daily during the first 24-hour periods of the disease, the lowest one is when laferon is used in a dose of 200 000 IU.

Key words: ARVI, cell-mediated immunity, treatment.

3. Найкращий імуностимулювальний ефект зумовлює інгаляційне застосування лаферону в дозі 1 млн. МО один раз на день упродовж перших трьох діб хвороби, найнижчий – застосування лаферону в дозі 200 тис. МО.

Перспективи подальших досліджень. Потребує вивчення вплив протезфлазиду окремо та в поєднанні його з аерозольним застосуванням лаферону в дозі 500 тис. МО на динаміку показників клітинного імунітету у хворих на ГРВІ.

Література

1. Возианова Ж.И., Ковалева Н.М. Острые респираторные заболевания (клиника, диагностика, лечение) // Сучасні інфекції. – 2001. – №1. – С. 16-22.
2. Гострі респіраторні хвороби: Метод. рекомендації / Андрейчин М.А.- Тернопіль, 1999.- 38 с.
3. Исаков В.А. Современная терапия и реабилитация больных тяжелыми формами гриппа // Аллергология и иммунология. – 2002. – Т. 3, № 3. – С. 385-389.
4. Камышенцев М.В., Стефанов В.Е. Грипп: путь решения проблемы. – СПб: ЭЛБИ-СПб, 2002. – 240 с.
5. Карпужин Г.И., Карпужина О.Г. Диагностика, профилактика и лечение острых респираторных заболеваний. – СПб.: Гиппократ, 2000. – 180 с.
6. Львов Н.И. Сравнительная характеристика состояния клеточного иммунитета при гриппе А и гриппе В // Мед. иммунология. – 2003. – Т. 5, № 3-4. – С. 303-305.
7. Пинегин Б.В. Принципы применения иммуномодуляторов в комплексном лечении инфекционных процессов // Лечащ. врач. – 2000. – № 8. – С. 34-38.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)
I.Ya. Horbachevskyi State Medical University (Ternopil')

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №4.- P.229-231

Надійшла до редакції 31.05.2006 року

УДК 612.826.4+ 616.45–001.1/.3]:599.323.4

*М.М.Сашук, С.С.Ткачук, В.Ф.Мислицький***ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЕФЕКТІВ НЕПОВНОЇ ГЛОБАЛЬНОЇ ІШЕМІЇ МОЗКУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН КАТЕХОЛАМІНВІСНИХ СТРУКТУР ТИМУСА ТА ЇХ КОРЕКЦІЇ ЕМОКСИПНОМ У ЩУРІВ РІЗНОГО ВІКУ**Кафедра фізіології (зав. – проф. С.С.Ткачук)
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

Резюме. Досліджено вплив неповної глобальної ішемії мозку на стан катехоламінвісних структур тимуса і можливість корекції постішемичних змін емоксипіном в одно- та тримісячних щурів. Установлено, що неповна глобальна ішемія мозку спричиняє зниження інтенсивності флуоресценції катехоламінів у всіх

структурно-функціональних зонах тимуса тварин обох вікових груп, за винятком медулярної зони одномісячних щурів. Корегувальні ефекти емоксипіну суттєвіші в одномісячних щурів.

Ключові слова: неповна глобальна ішемія мозку, тимус, катехоламіни, емоксипін.

Вступ. Експериментально доведено залежність функціонального стану нервової системи від синтезу і секреції біогенних амінів тимуса [4,5,9]. У свою чергу, показана підпорядкованість імунної системи нейрогуморальним впливам [10,12]. Тому порушення нейроімунних взаємовідносин при ішемічно-реперфузійному пошкодженні головного мозку [3,13] можуть істотно поглиблювати наслідки ішемічного впливу. На жаль, сучасна терапія ішемічно-реперфузійної патології головного мозку мало орієнтована на корекцію нейроімунної дисрегуляції, що значною мірою зумовлено недостатніми знаннями її патогенезу. Ми не зустріли в літературі даних про взаємозв'язок ішемії головного мозку та стану катехоламінвісних структур тимуса, хоча відомо, що швидкість диференціювання та викиду лімфоцитів у периферичну кров за різних патологічних станів регулюється за участю біогенних амінів залози через модифікацію їх синтезу, секреції та інактивації [4], а наші попередні дослідження показали наявність відстрочених впливів ішемії мозку на структуру лімфоїдної популяції тимуса та морфометричні параметри тимоцитів [6,7].

Мета дослідження. Вивчити вплив неповної глобальної ішемії мозку на інтенсивність флуоресценції катехоламінів у структурно-функціональних зонах вилочкової залози самців щурів різних вікових груп.

Матеріал і методи. В одно- та тримісячних щурів-самців моделювали неповну глобальну ішемію мозку шляхом 20-хвилинного двобічного кліпсування загальних сонних артерій [8]. Частині тварин відразу після зняття кліпс, а потім щоденно протягом 5 днів внутрішньочеревинно вводили емоксипін ("Московский эндокринный завод", Россия) у дозі 5 мг/кг [2]. Контрольним тваринам вводили розчинник.

На шосту добу експерименту тимус швидко вилучали на холоді, фіксували в рідкому азоті. Кріостатні зрізи залози з різними структурно-функціональними зонами висушували під вакуумом $0,66 \times 10^{-5} - 10^{-6}$ Кпа, після чого обробляли

парами параформу [1,11]. Вимірювання інтенсивності флуоресценції катехоламінів (50 замірювань у досліджуваних структурах та 50 замірювань фону, умовні одиниці) здійснювали в субкапсулярній, глибокій кірковій, премедулярній та медулярній зонах за допомогою люмінесцентного мікроскопа МЛ-4 з мікрофотометричною насадкою ФМЭЛ – 1А. Статистичну обробку проводили за t-критерієм Стьюдента.

Експериментальні дослідження та евтаназія тварин проводилися з дотриманням принципів, ухвалених Першим національним конгресом із біоетики (Київ, 2000).

Результати дослідження та їх обговорення. Конститутивна інтенсивність флуоресценції катехоламінів переважала в тимусі тримісячних щурів (в 1,3 раза в субкапсулярній і внутрішній кірковій зонах, в 1,8 раза – у премедулярній та в 1,4 раза – у медулярній) (табл.). На шостий день постішемічного періоду має місце зниження інтенсивності флуоресценції майже в усіх структурно-функціональних зонах залози тварин обох вікових груп, за винятком мозкової зони одномісячних щурів. Незважаючи на схожий характер реагування катехоламінів тимуса на мозкову ішемію, виявили вікові його особливості. Вони полягали в тому, що в тримісячних щурів найсуттєвіші постішемічні зміни виявлено в премедулярній зоні, а в одномісячних – у глибокій кортикальній зоні.

Згідно з даними літератури в дорослих щурів здатністю до продукції біогенних амінів володіють премедулярні клітини і клітини глибокої кіркової зони, однак амінопродукувальна функція останніх значно нижча [5,9]. Крім того, клітинам субкапсулярної зони властива функція амінопоглиначів.

Таким чином, отримані постішемічні зміни дозволяють дійти висновку, що у тварин обох вікових груп більшою мірою страждають структурні зони залози, відповідальні за продукцію катехоламінів, ніж за їх поглинання. У свою чергу, вагомніше реагування в тримісячних щурів премедулярної зони, а в одномісячних – глибокої

Таблиця

Інтенсивність флуоресценції катехоламінів у структурно-функціональних зонах тимуса самців-щурів різного віку після неповної глобальної ішемії мозку (M±m, n=10)

Група спостереження	Епітеліальна зона кіркової речовини	Внутрішня зона кіркової речовини	Премедулярна зона	Мозкова речовина
одномісячні				
Контроль	116±5,54	86,5±4,29	118±5,29	32,1±3,41
Ішемія	102±4,12*	25,6±1,49*	82,6±4,02*	29,4±2,14
Ішемія та емоксипін	121±7,42^	91,1±6,98^	109±4,45^	30,8±3,18
тримісячні				
Контроль	154±6,03#	115±3,10#	216±5,81#	43,6±2,11#
Ішемія	132±4,80*	82,0±2,98*	93,6±3,48*	35,2±2,45*
Ішемія та емоксипін	162±4,89^	102±4,48*^	188±6,20*^	28,3±2,20*^

Примітка. Вірогідність змін стосовно показників у структурно-функціональних зонах тимуса: * - контрольних тварин відповідної вікової групи; ^ - тварин відповідної вікової групи після ішемії; # - вірогідність різниці конститутивних показників у тварин різного віку

кортикальної означає, що впродовж постнатального онтогенезу відбувається зміна пріоритетності даних зон у реагуванні на несприятливі чинники.

Застосування емоксипіну позитивно вплинуло на постішемичні порушення функції катехоламінвмісних структур тимуса тварин обох вікових груп. Повна нормалізація змінених показників відбулася в усіх зонах залози одномісячних щурів та в субкапсулярній зоні тримісячних. У тимусі щурів останньої вікової групи зменшилося також збіднення катехоламінами премедулярної та глибокої кіркової зон. Характерно, що в мозковій зоні тримісячних щурів препарат навіть поглибив постішемичне зниження інтенсивності флуоресценції катехоламінів. Із подібним проішемичним впливом емоксипіну в цій зоні ми зустрілися при вивченні інших показників структурно-функціонального стану тимуса [7]. Незважаючи на це, за більшістю параметрів дію препарату можна оцінити позитивно.

Висновки

1. Конститутивна інтенсивність флуоресценції катехоламінів переважає у всіх структурно-функціональних зонах тимуса тримісячних щурів.

2. Неповна глобальна ішемія мозку спричиняє зниження інтенсивності флуоресценції катехоламінів у всіх структурно-функціональних зонах тимуса тварин обох вікових груп, за винятком медулярної зони одномісячних щурів.

3. Емоксипін частково або повністю запобігає порушенням стану катехоламінвмісних структур тимуса тварин обох вікових груп, спричинених ішемічно-реперфузійним пошкодженням головного мозку, за винятком медулярної зони залози тримісячних щурів.

Перспективи подальших досліджень. Наведені результати свідчать про доцільність експериментальної апробації адренергічних речовин як можливих засобів корекції нейроімунопатології, спричиненої ішемією головного мозку.

Література

1. Буданцев А.Ю., Жариков С.И., Барилко Ш.И. и др. Микроспектрофлуориметр с выводом информации на перфоратор //Цитология. - 1978. - №4. - С.476-479.

2. Гаевый М.Д., Погорельый В.Е., Озеров А.А. и др. Поиск и изучение новых церебропротекторов // Тез. докл. V Росс. нац. конгр. "Человек и лекарство". - Москва, 1998. - С. 554.
3. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. - М.: Медицина, 2001. - 328с.
4. Реакция биоаминсодержащих структур тимуса на введение растворимого антигена в конце индуктивной и в продуктивную фазы иммунного ответа / Г.Ю.Стручко, Л.М.Меркулова, В.Е.Сергеева и др. // Иммунология. - 2001. - №1. - С. 15-19.
5. Роль гормональных иммуномодуляторов в регуляции биоаминной клеточной структуры тимуса и лимфатических узлов / В.Е.Сергеева, И.В. Спирин, С.А.Ястребова, А.Т.Смородченко //Матер. XVIII съезда физиол. об-ва им. И.П.Павлова. - Казань. - 2001. - С. 423-424.
6. Сащук М.М. Вікові особливості впливу неповної глобальної ішемії мозку на морфометричні параметри тимоцитів у самців-щурів // Клін. та експерим. патол. - 2006. -Т.V, №1. - С.81-87.
7. Сащук М.М. Відсоткове співвідношення тимоцитів у структурно-функціональних зонах за груднинної залози та їх денситометрична характеристика в щурів різного віку з відстроченими наслідками неповної глобальної ішемії мозку // Клін. та експерим. патол. - 2006. - Т.У, №2. - С.79-89.
8. Скибо Г.Г. Использование различных экспериментальных моделей для изучения клеточных механизмов ишемического поражения мозга // Патология. - 2004. - Т.1, №1. - С. 22-30.
9. Ястребова С.А., Сергеева В.Е., Спирин И.В. Изменения биоаминной клеточной системы тимуса после воздействия Т-активина // Морфология. - 2004. -Т.125, №1. - С. 50-55.
10. Adrenergic and serotonergic receptors mediate the immunological activation of corticosterone secretion in male rats / A.L.Guo, F.Petraglia, M.Crisuolo et al.// Gynecol. Endocrinol. - 1996. - Vol.10, №3. - P.149-154.
11. Falck B., Owman C. A detailed description of the fluorescence method for the cellular localization

- of biogenic monoamine//Acta Univ.Lundesis.– 1965.– S.II.– P. 7-49.
12. Inhibition of lymphocyte activation by catecholamines: evidence for a non-classical mechanism of catecholamine action /Cook-Mills J.M., Cohen R.L., Perlman R.L., Chambers D.A.//Immunology. – 1998. – Vol. 85,N4. – P. 544-549.
13. Madden K.S. , Felten D.L. Experimental basis for neural-immune interactions // Physiol. Rev.– 1995. – Vol.75. – P.77-106.

EXPERIMENTAL SUBSTANTIATION OF THE EFFECTS OF INCOMPLETE GLOBAL BRAIN ISCHEMIA ON THE FUNCTIONAL CONDITION OF CATECHOLAMINE-CONTAINING STRUCTURES OF THE THYMUS AND ITS CORRECTION WITH EMOXIPIN IN MALE RATS OF VARIOUS AGE

M.M.Sashchuk, S.S.Tkachuk, V.F.Myslytskyi

Abstract. The authors have studied the influence of incomplete global brain ischemia on the state of the catecholamine-containing structures of the thymus and a possibility of correcting postischemic changes with emoxipin in one- and three-month old rats. It has been established that upon ischemia the level of catecholamines reduces in the all structural-functional zones of the thymus of both age animals, except the medullary zone in one month old animals. The correcting effects of emoxipin are more extensive in one month old rats.

Key words: incomplete global brain ischemia, thymus, catecholamines, emoxipin.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №4.- P.232-234

Надійшла до редакції 12.07.2006 року

УДК 616.831 – 005.4 – 02 : 618.3 – 008.6

М.Г.Семчишин

ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ НЕВІЯСНЕНОЇ ЕТІОЛОГІЇ ТА ПРИ ГЕСТОЗАХ

Кафедра невропатології і нейрохірургії ФПДО (зав. - проф. В.М.Шевага)
Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького

Резюме. Нами обстежено 14 пацієток – 6 жінок з енцефалопатіями при гестозах II половини вагітності та 8 пацієнтів з енцефалопатіями невиясненої етіології. Всім хворим зроблено аналіз крові на мікроелементи. Виявлено загальні зміни для двох груп енцефалопатій і

специфічні ознаки для кожної групи зокрема, що допомагає в ранній діагностиці та у виборі правильної терапевтичної тактики в таких пацієнтів.

Ключові слова: гестози, вагітність, мікроелементи сироватки крові, енцефалопатії.

Вступ. Однією з важливих проблем сучасного акушерства є гестози (токсикози) вагітних. Гестози поділяються на ранні (I половини вагітності) і пізні (II половини вагітності). Моментом порушення мозкового кровообігу і виникнення енцефалопатії в період вагітності є якраз гестози II половини (нефропатія, пре- та еклампсія). Існують чисельні теорії, які пояснюють їх розвиток (алергічна, токсична, імунологічна, нейрорефлекторна, гуморальна, ендокринна та ін.) [3,5]. Внаслідок значних змін у нейроендокринному статусі порушується проникливість судинної стінки, підвищується АТ, змінюються обмінні процеси, втягуються в процес лімбіко-гіпоталамо-ретикулярні структури мозку, в яких відбуваються функціональні порушення, що призводить до зриву компенсаторних механізмів ЦНС і виникнення енцефалопатії. Патогенез судинних церебральних змін можна пояснити порушенням загальної гемодинаміки з гіпоксією, розладом обмінних процесів, змінами біохімічного і електролітного складу крові, вегетативною дистонією, які супроводжують пізній гестоз вагітних [1,2,10].

Другу групу енцефалопатій складають енцефалопатії невиясненої етіології, для яких характерною особливістю є відсутність етіологічної специфічності, загальномоозковий тип порушень і відсутність стійкого церебрального дефекту. Клінічно можна виділити дві основні форми енцефалопатій невиясненої етіології – судомну і безсудомну, які залежать від преморбідних особливостей нервової системи і стану її реактивності. Зміни судинної реактивності відбуваються рефлекторним шляхом. Судинні реакції ведуть до гемодинамічних порушень і до гіпоксії, що спричиняють виникнення судом, а це, у свою чергу, є пусковим механізмом формування синдрому набряку – набрякання головного мозку [7,12].

Матеріал і методи. Проведено комплексне дослідження 14 пацієнтів (I група – 6 жінок і II група – 8 пацієток). Вік жінок коливався в межах від 26 до 38 років, вік пацієток другої групи – 33-47 років. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб відповідного віку. Всім обстеженим проводили ЕЕГ з картуванням головного мозку, УЗДГ екстра- та інтракраніаль-

них судин [8], а також забирали кров з вени для визначення мікроелементного складу сироватки крові до і після лікування.

Результати дослідження та їх обговорення.

Пацієнтки з гестозами скаржилися на нестерпний біль голови пульсуючого або розпираючого характеру в лобовій або тім'яно - потиличній ділянці, або біль за типом гемікранії, запаморочення, нудоти, блювання, різкої слабкості, швидкої втоми, сильної спраги, коливання АТ до 160-180/90-100 мм рт.ст., набряків обличчя, рук і ніг, задишки, затерпання кінцівок, шуму у вухах, сонливості, болю в епігастрії, тривоги, зниження зору, судоми тонічного характеру з втратою свідомості, підвищеної пітливості. Пацієнтки II групи скаржилися на сильний біль голови в скроневу - тім'яних ділянках, запаморочення, шум у голові та вухах, загальну слабкість, швидку втому, погіршення пам'яті і концентрації уваги, порушення сну, розлади зору ("мушки" перед очима), підвищення температури до 38°C, тривоги, судоми клонічного характеру без мовного контакту при збереженні больової чутливості і всіх рефлексів, м'язові болі. При неврологічному дослідженні в жінок I групи виявлено асиметрію носогубних складок, девіацію язика, хоботковий рефлекс, гіперрефлексію сухожилкових і періостальних рефлексів, гіпорефлексію підшовних і черевних рефлексів, клонуси стоп, спонтанний горизонтальний ністагм, патологічні ступневі симптоми Пуссепа, Бабінського та менінгіальні симптоми. У хворих II групи відмічався горизонтальний ністагм, гіпотонія м'язів, гіперрефлексія, тремор пальців рук і голови, м'язові посіпування, нечіткість при виконанні координаторних проб, нестійкість у позі Ромберга, патологічний ступневий симптом Бабінського з двох боків. Хворі ейфоричні, рухово розгальмовані, неухважні.

Зміни мікроелементного складу сироватки крові у хворих обох груп на енцефалопатії до лікування відображені в таблиці 1.

Згідно з даними табл. 1, у групі енцефалопатій при гестозах вірогідно знижений вміст заліза, цинку, селену, молібдену та збільшений рівень міді, марганцю, алюмінію, порівняно з контролем. Концентрація хрому, кобальту, йоду, кадмію, ванадію, свинцю і кремнію не відрізнялася від норми. Відповідно в групі енцефалопатій невиясненої етіології вірогідно знижений вміст міді, марганцю, селену, кобальту, молібдену, ванадію та збільшений рівень алюмінію, йоду, кадмію, порівняно з контролем. Концентрація заліза, цинку, хрому, свинцю і кремнію залишалася в межах норми.

На ЕЕГ у групах хворих реєструвалася дифузна повільна активність, пароксизмальні патерни неепілептогенного генезу в тім'яних ділянках, міжпівкулева асиметрія, при гіпервентиляційній пробі відмічались генералізовані d-хвилі. При УЗДГ функціональна асиметрія течії крові у вертебральних артеріях $D<S \approx 45-50\%$, з патологічним рефлюксом справа.

Пацієнткам призначали місячний курс лікування: екстракт гінґо-білоба 60 mg (1 капс. 3 рази з їжею), предуктал – MR (1 табл. 2 рази під час їжі), амінокислотний комплекс (2 табл. 3 рази в день за 30 хв до їжі), седуксен (1табл. на ніч), лазикс (1 табл. зранку натще 3 рази в тиждень), панангін (1 табл. 3 рази в день у дні прийому лазиксу), еуфілін 2,4% розчин (10,0 мл довенно через день №10), кисневі коктейлі (200,0мл щодня №30), нейровітан (1табл. 3 рази), віт.Е 400 МО (1 капс. 1 раз), церукал (1 табл. 2 рази перед їжею), престаріум 4 mg (1 табл. 2 рази) [4,6,9,11].

Після курсу лікування пацієнтки обох груп відмічали покращання загального стану, а саме: біль голові став менш інтенсивним і турбував зрідка, повністю зчезли запаморочення, шум у голові та вухах, набряки, блювання, проте періодично відмічали нудоту, нормалізувалась температура і АТ= 130-135/85-90 мм рт. ст., покращився сон, зменшилися судомні напади. При невро-

Таблиця 1

Мікроелементний склад сироватки крові (мкмоль/л) у хворих на енцефалопатії при гестозах II половини вагітності нез'ясованої етіології до лікування (M±m)

Мікроелементи, мкмоль/л	Контрольна група, n=20	Групи енцефалопатій	
		при гестозах, n=6	невиясненої етіології, n=8
Залізо (Fe)	17,562±0,372	16,549±0,169 *	17,567±0,181
Мідь (Cu)	16,432±0,313	17,639±0,163 *	14,853±0,111 *
Цинк (Zn)	19,537±0,217	18,305±0,310 *	19,532±0,119
Марганець (Mn)	19,680±0,192	20,569±0,166 *	18,148±0,192 *
Хром (Cr)	2,273±0,077	2,375±0,014	2,292±0,008
Алюміній (Al)	0,237±0,003	0,265±0,006 *	0,265±0,007 *
Селен (Se)	2,245±0,053	2,109±0,011 *	2,114±0,013 *
Кобальт (Co)	0,385±0,005	0,386±0,006	0,369±0,004 *
Молібден (Mo)	1,552±0,014	1,491±0,010 *	1,503±0,004 *
Йод (I)	0,411±0,006	0,434±0,011	0,427±0,000 *
Кадмій (Cd)	0,025±0,004	0,024±0,004	0,044±0,000 *
Ванадій (V)	0,591±0,006	0,591±0,006	0,573±0,004 *
Свинець (Pb)	1,483±0,008	1,478±0,006	1,475±0,014
Кремній (Si)	15,074±0,060	15,031±0,027	14,949±0,027

Примітка. * - вірогідність різниці з показниками контрольної групи $p<0,05$

Таблиця 2

**Мікроелементний склад сироватки крові (мкмоль/л) у хворих на енцефалопатії при гестозах
II половини вагітності нез'ясованої етіології після курсу лікування (M±m)**

Мікроелементи, мкмоль/л	Контрольна група, n=20	Групи енцефалопатій	
		при гестозах, n=6	невиясненої етіології, n=8
Залізо (Fe)	17,562±0,372	17,067±0,053	17,600±0,114
Мідь (Cu)	16,432±0,313	16,781±0,108	16,150±0,149
Цинк (Zn)	19,537±0,217	18,605±0,075 **	19,532±0,119
Марганець (Mn)	19,680±0,192	20,370±0,166 **	19,495±0,192
Хром (Cr)	2,273±0,077	2,225±0,014	2,342±0,006
Алюміній (Al)	0,237±0,003	0,260±0,006 **	0,258±0,004 **
Селен (Se)	2,245±0,053	2,110±0,008 **	2,115±0,014 **
Кобальт (Co)	0,385±0,005	0,386±0,006	0,372±0,006
Молібден (Mo)	1,552±0,014	1,508±0,010 **	1,510±0,000 **
Йод (I)	0,411±0,006	0,417±0,011	0,421±0,004
Кадмій (Cd)	0,025±0,004	0,023±0,002	0,038±0,000 **
Ванадій (V)	0,591±0,006	0,594±0,006	0,574±0,000 **
Свинець (Pb)	1,483±0,008	1,468±0,000	1,475±0,006
Кремній (Si)	15,074±0,060	14,999±0,027	15,002±0,026

Примітка. ** – вірогідність різниці з показниками до лікування $p < 0,05$

логічному огляді залишилися ністагм і тремор пальців рук. ЕЕГ з картуванням головного мозку повністю нормалізувалась, а УЗДГ залишалася на попередньому рівні. Зміни мікроелементного складу сироватки крові хворих після курсу лікування відображені в таблиці 2.

Згідно з даними табл. 2, після проведеного курсу лікування мікроелементний склад сироватки крові змінився таким чином: у I групі хворих залишилася вірогідно зниженою концентрація цинку, селену, молібдену і збільшеним рівень марганцю, алюмінію, порівняно з контролем. Нормалізувався вміст заліза, міді, хрому, йоду. Не відрізнявся від контролю рівень кобальту, кадмію, ванадію, свинцю, кремнію. У II групі вірогідно високим залишався вміст алюмінію, кадмію та зниженим рівень селену, молібдену і ванадію, порівняно з контролем. Нормалізувався вміст міді, марганцю, кобальту, йоду, кремнію. У межах норми залишився вміст заліза, цинку, хрому, свинцю.

Отже, спільним для обох груп енцефалопатій є вірогідне зростання вмісту алюмінію і зниження вмісту селену, молібдену, за норми хрому, свинцю і кремнію. Характерні маркери визначено для кожної з цих груп зокрема: при гестозних енцефалопатіях – збільшеним є рівень міді, марганцю і зменшеним вміст заліза, цинку, а при енцефалопатіях невиясненої етіології – збільшений вміст йоду, кадмію і зменшений рівень міді, марганцю, кобальту, ванадію. Таким чином, наведені нами дані дають підставу рекомендувати визначення мікроелементного складу сироватки крові як маркери ранньої диференційної діагностики, а також припустити думку, що мікроелементи мають істотний вплив на патогенетичні механізми розвитку енцефалопатій.

Висновки

1. Використання сучасних технологій, методичних підходів, зокрема доплерографії, дослі-

дження біоелектричної активності мозку (картування ЕЕГ), застосування аналітичного способу визначення мікроелементного складу сироватки крові дозволяють розробити нові концепції патогенезу порушень мозкового кровообігу, що зумовлює необхідність перегляду існуючих методів обстеження та лікування хворих на енцефалопатії при гестозах і невиясненої етіології.

2. Вивчення молекулярно-клітинних механізмів формування ішемії мозку при енцефалопатіях різного генезу можуть допомогти розробити нові підходи до застосування лікарських засобів у таких хворих.

Перспективи подальших досліджень.

Отримані результати вказують на необхідність подальших наукових досліджень у напрямку розробки ефективних заходів корекції мікроелементного балансу у хворих на енцефалопатії при гестозах та нез'ясованої етіології.

Література

1. Алексеева Г.В. Особенности клинического течения постгипоксических энцефалопатий // Анестезиол. и реаниматол. – 2000. - №6. – С.15-20.
2. Віничук С.М. Судинні захворювання нервової системи. – Київ: Наукова думка, 1999. – 250 с.
3. Гилязудинова З.Ш. Беременность и роды при заболеваниях центральной и периферической нервной системы. – Из-во Казанского университета, 1988. – 176 с.
4. Громько Г.Л. Актовегин. Опыт применения в акушерской практике. – СПб.: ОЛБИС, 2000. – 70 с.
5. Дуда В.И., Дуда Вл.И., Дуда И.В. Патологическое акушерство. – Минск: Вышшаяшая школа, 2001. – 323 с.
6. Іванів О.П., Курако Ю.Л. Аналіз порівняльної ефективності різних груп вазоактивних лікарських засобів у лікуванні судинної енцефалопатії // Одес. мед. ж. – 2002. - №1. – С.44-47.

7. Иванив А.П. Система диагностики и лечения сосудистых энцефалопатий // Междунар. мед. ж. – 2001. - №2. – С.87-90.
8. Назинян А.Г., Шмидт Т.Е. Возможности транскраниальной доплерографии при хронических нарушениях мозгового кровообращения // Ж. невропатол. и психиатрии им. С.С.Корсакова. – 2001. – Т.101, №8. – С.35-39.
9. Соколова Л., Мельник В., Ласкаржевська Н. та ін. Ефективність застосування препаратів гінкго – білоби порівняно з пірацетамом у комплексному лікуванні хворих на дисциркуляторну енцефалопатію // Ліки України. – 2005. - №12. – С.64-66.
10. Bertram M., Schwarz S., Hacke W. Acute and critical care in neurology // Eur. Neurol. – 1997. - №38. – P.155-166.
11. Iwata E., Miyazaki I., Asanuma M. et al. Protective effects nicergoline against hydrogen peroxide toxicity in rat neuronal cell line // Neurosci. Lett. – 1998. – Vol. 251, №1. – P.49-52.
12. Oishi M. Handbook of neurology. – Singapore: World Scientific, 1997. – 402 p.

ENCEPHALOPATHIES OF UNSPECIFIED ETHIOLOGY IN GESTOSES OF SECOND HALF OF PREGNACY

M.G.Semchyshyn

Abstract. The authors investigation 14 patients – 6 woman with encephalopathies in gestoses on the second half of pregnancy and 8 patients with encephalopathies of uncertain ethiology. Oll the patients underwent an analysis for microelements. Common changes for both groups of encephalopathies and specific signs for each group taken separately have been revealed, assisting in early diagnostics and choosing a right therapeutic approach in such patients.

Key words: gestosis, pregnancy, blood serum microelements, encephalopathies.

Danylo Halys'kyi National Medical University (L'viv)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №4.- P.234-237

Надійшла до редакції 6.07.2006 року

УДК 616.36-002.2-08:612.017

Т.В.Чабан

ЗНАЧЕННЯ ЦИТОКІНІВ У ПАТОГЕНЕЗІ ТА ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С

Кафедра інфекційних хвороб з епідеміологією (зав. – проф. К.Л.Сервецький)
Одеського державного медичного університету

Резюме. У хворих на хронічний гепатит С (ХГС) спостерігаються зміни в системі цитокінів. З метою підвищення ефективності терапії хворих на ХГС використовувався препарат аміксин. Отримано позитивний результат.

Ключові слова: хронічний гепатит С, цитокіни, лікування.

Вступ. Дослідження ролі цитокінів у патогенезі різних захворювань, у тому числі й вірусних гепатитів, є одним із нових напрямків сучасної медицини.

Цитокіни - низькомолекулярні білки, що утворюються клітинами різних типів. До цитокінів належать інтерлейкіни, інтерферони (IFN), колоніестимулювальні фактори, трансформувальні фактори росту, фактори некрозу пухлин та ростові фактори. Дія цитокінів характеризується наявністю великої кількості клітин-мішеней, функції яких вони можуть модифікувати. Цитокіни є посередниками міжклітинної взаємодії, регулюють кровоутворення, імунну відповідь, беруть участь у багатьох фізіологічних і патологічних процесах. Важливою функцією цитокінів є забезпечення узгодженої дії імунної, ендокринної та нервової систем у відповідь на пошкоджувальну дію різноманітних чинників, зокрема вірусів [2,5,6,8].

Відомо, що порушенню балансу цитокінів належить значна роль у патогенезі алергічних, автоімунних, онкологічних, інфекційних та інших захворювань. Цитокіни продукуються клітинами лише за наявності в організмі антигену, що сприяє розвитку імунної реакції. Ось чому перспективним напрямком є використання цитокінів як імунних препаратів у лікуванні різних захворювань [5,6,8,9].

Вірус гепатиту С значно частіше, ніж інші віруси гепатитів є причиною розвитку цирозу печінки, на підставі якого може виникнути первинна гепатоцелюлярна карцинома [1,3,4].

Проникнення вірусу в печінку, його репродукція є пусковим механізмом включення каскаду метаболічних, імунних реакцій, розвитку деструктивних, захисних та репаративних процесів.

Імунологічні порушення при ХГС відбуваються, в основному, за рахунок функціонального дисбалансу між клітинною та гуморальною лан-

ками імунітету. Клітинну відповідь активують Th1-лімфоцити, гуморальну відповідь - Th2-лімфоцити. Активация та диференціяція Th-лімфоцитів відбувається під впливом патогену. Вважають, що дисбаланс у співвідношенні Th1 і Th2-лімфоцитів може бути основним фактором хронізації та прогресування захворювання [2,3,4,9].

На думку багатьох авторів одним із вирішальних факторів хронічного перебігу хвороби є недостатність інтерферогенезу. У хворих на ХГС відбувається пригнічення інтерферогенезу у вигляді зниженої здатності до продукції IFN- α та IFN- γ , що супроводжується дисбалансом клітинної ланки імунітету [3,7,8].

Такі порушення в імунній системі при хронічній HCV-інфекції є передумовою до застосування імунотерапії. Перспективним напрямком лікування, на наш погляд, є використання цитокінів, у тому числі й інтерферонів. Відомо, що IFN- α в комплексі з інтерлейкіном -12 (IL-12) посилює функцію Th1. Таким чином, використання IFN- α може розглядатися як патогенетична терапія.

Проте стійку вірусологічну відповідь при монотерапії препаратами IFN вдається досягати лише в 19% хворих на ХГС. Більшість пацієнтів не реагує на таке лікування або відмічається короткочасний ефект [2,3,4,5].

Очевидним є використання декількох препаратів, здатних впливати на різні ланки реплікації вірусів та на імунну систему хворого. Стандартною схемою лікування хворих на ХГС вважається комбінація IFN- α з рибавірином. Така терапія сприяє підвищенню ефективності лікування хворих, збільшує число пацієнтів, лікування яких супроводжується стійкою вірусологічною відповіддю до 47%; при застосуванні комбінації пегільованих IFN- α із синтетичним аналогом нуклеозиду – рибавірином – до 61% [1,3].

Відмічено, що в таких пацієнтів показник гістологічної відповіді перевищує тривалість вірусологічної ремісії (73% та 64%). Це свідчить про те, що в осіб, які не відповіли зникненням РНК HCV, на фоні противірусної терапії у тканині печінки знижується некрозапальна активність.

Використання препаратів IFN супроводжується несприятливими симптомами та розладами. До того ж, до рекомбінантних IFN виробляються антиінтерферонові антитіла, що нейтралізують препарати та знижують ефект лікування. Слід враховувати також велику кількість протипоказань для призначення цієї групи препаратів. Все це потребує пошуку нових ефективних та безпечних речовин.

Позитивний ефект, за нашими даними, отримано при лікуванні хворих на ХГС аміксином. Цей препарат володіє імунокоригувальними властивостями, здатний нормалізувати імунну реакцію організму, відіграє важливу роль у модуляції функціонування інтерферонової та інтерлейкінової систем. Аміксин належить до індукторів

“пізнього” IFN, стимулює синтез не лише IFN- α та IFN- β , але й IFN- γ Т-лімфоцитами та NK-клітинами. Препарат справляє стимулювальний вплив на імунну відповідь, є першим лікарським засобом, у якого встановлено вибірковість впливу на гуморальну та клітинну імунну відповідь [1,7].

Важливою властивістю аміксину є тривала циркуляція викликаной ним терапевтичної концентрації IFN в організмі людини.

При призначенні аміксину хворим на ХГС відмічено позитивну динаміку клінічних (покращання самопочуття хворих, зникнення слабкості, підвищення працездатності, нормалізація апетиту), біохімічних (зниження активності амінотрансфераз, нормалізація концентрації загального білірубіну) та імунологічних (підвищення кількості Т-лімфоцитів, збільшення вмісту IFN) показників; зниження частоти рецидивів і відповідно більш тривалий період ремісії.

Застосування аміксину в комплексній терапії ХГС сприяє активації глутатіонової протиперекисної системи, що у свою чергу, призводить до захисту біомембран гепатоцитів від ушкоджувальної дії надлишкових продуктів вільнорадикального окиснення.

Ефективність аміксину показано в мультицентрових дослідженнях. Так, нормалізація біохімічних показників і зупинення реплікації вірусу встановлені в 53,3% хворих. За нашими даними, після 24 місяців клінічне одужання настає в 63% хворих, які отримували препарат. Аміксин призначали по 125 мг 1 раз в день 2 дні підряд на тиждень протягом 5 тижнів. Перерва між курсами складала 1 місяць. Для отримання ефекту клінічного одужання необхідно проводити 10-12 курсів лікування аміксином протягом 2 років підряд у комплексі з препаратами проти-вірусної дії та антиоксидантами.

Лікарською формою рекомбінантного IL-1 β людини є препарат Беталейкін. Відомо, що IL-1 β стимулює як неспецифічні механізми резистентності, пов'язані з активацією функціональної спроможності нейтрофільних лейкоцитів, так і специфічну імунну відповідь. Механізм імуностимулювальної дії препарату оснований на посиленні синтезу лімфоцитами IL-2, підвищенні IL-2 – залежної проліферації, а також посиленні антитілоутворення.

Після проведеної терапії Беталейкіном покращувався загальний стан хворих на ХГС, наприкінці лікування нормалізувалися розміри печінки. Відмічена позитивна динаміка основних біохімічних показників: зниження активності АлАТ і АсАТ. Встановлена нормалізація функціональної активності фагоцитувальних клітин периферичної крові; підвищення активності СОД в еритроцитах, зниження концентрації МА в сироватці крові хворих; активація клітин макрофагальної системи, яка супроводжується короткочасним підвищенням продукції IL-8; пригнічення активної реплікації вірусу гепатиту С.

Висновок

Встановлено, що комбінація Беталейкіну з аміксином здатна індукувати інтерферонову відповідь.

Перспектива подальших досліджень. Подальша розробка подібних методів лікування дуже важлива, оскільки це дозволить проводити лікування хворих більш успішно.

Література

1. Андрейчин М.А. Комплексная терапия вирусных гепатитов // Междунар. мед. ж. – 2002. - №1-2. - С. 183-187.
2. Ивашкин В.Т., Маммаев С.Н., Лукина Е.А., Луговская С.А. и др. Система цитокинов у больных хроническим гепатитом С при лечении интерфероном - α // Терапевт. арх. - 2002. - №2. - С. 37-41.
3. Малый В.П., Звягинцева Т.Д., Титовский С.П. HCV-инфекция (острая и хроническая). Клинико-патогенетические и терапевтические аспекты. – Киев, 2005. – 292 с.
4. Маммаев С.Н. Субпопуляционный состав лимфоцитов крови больных хроническим гепатитом С в динамике интерферонотерапии // Клин. лаб. диагност. – 2002. - №7. – С.15-18.
5. Сепиашвили Р.И. Функциональная система иммунного гомеостаза // Аллергология и иммунология. – 2003. – Т.4, №2. – С. 5-14.
6. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т.3, № 2. – С.16-21.
7. Спивак Н.Я., Лазаренко Л.Н., Михайленко О.Н. Интерферон и система мононуклеарных фагоцитов. – Киев: Фитосоциоцентр. – 2002. – 164с.
8. Nicola N.A. (Ed.) Guidebook to Cytokines and their Receptors. – Oxford University Press, 1994. – 284 p.
9. Oppenheim J., Feidman M. (Eds.) Cytokine Reference. – Academic Press, London, 2000. – 2015 p.

**IMPORTANCE OF CYTOKINES IN PATHOGENESIS
AND TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS C**

T.V.Chaban

Abstract. Changes in the system of cytokines are observed in patients with chronic hepatitis C (CHC). For the purpose of raising the efficacy of patients with CHC amyxin medication was used. A positive result was obtained.

Key words: chronic hepatitis C, cytokines, treatment.

State Medical University (Odessa)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №4.- P.237-239

Надійшла до редакції 20.06.2006 року

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРІВ ДО ЖУРНАЛУ "БУКОВИНСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ВІСНИК"

1. На адресу редакції необхідно направити:
 - два примірники статті на паперовому носії (надруковані на одній стороні листа із шириною полів: ліве – 3 см, праве – 1,5 см, верхнє – 2 см, нижнє – 2 см);
 - дискету 3,5 дюймову (або диск CD-R/CD-RW) з електронною версією статті;
 - офіційне направлення від установи, в якій виконана робота;
 - акт експертизи чи висновок експертної комісії;
 - заключення про проведення біоетичної експертизи.
2. Статтю викладати за наступною схемою:

УДК

Ініціали та прізвище автора (авторів)

НАЗВА СТАТТІ (ВЕЛИКИМИ БУКВАМИ)

Найменування кафедри, відділу або лабораторії (посада та ініціали і прізвище керівника), назва установи, де виконана робота (місто, де розташована установа)

Резюме. Текст.

Ключові слова: текст (не більше 5 слів).

Вступ. Текст.

Мета дослідження. Текст.

Матеріал і методи. Текст.

Результати дослідження та їх обговорення. Текст.

Висновки (висновок). Текст.

Перспективи подальших досліджень. Текст.

Література.

1.

2.

3.

НАЗВА СТАТТІ (ВЕЛИКИМИ ЛІТЕРАМИ) (АНГЛІЙСЬКОЮ МОВОЮ)

Ініціали та прізвище автора(ів) (англійською мовою)

Abstract. Резюме (англійською мовою).

Key words: ключові слова (англійською мовою).

Назва установи, де виконана робота (місто, де розташована установа) (англійською мовою).

3. На останній сторінці тексту повинні бути власноручні підписи всіх авторів, прізвище, ім'я, по батькові, поштова адреса, номери телефонів (службовий, мобільний, домашній) автора, з яким редакція має спілкуватися.

Текст. У тексті статті не потрібно повторювати дані таблиць. Для набору тексту використовувати текстовий редактор Word 97/2000/XP/2003. Набирати шрифтом Times New Roman Суг (14) з міжрядковим інтервалом 1.5. Для формул використовувати вбудований у Word для Windows редактор формул. На дискету/дискеті текст записувати окремим файлом під іменем «*прізвище першого автора статті.doc*».

Таблиці. Для набору таблиць використовувати текстовий редактор Word 97/2000/XP/2003. Потрібно слідкувати за шириною таблиці (книжний формат – 16 см, альбомний формат – 22 см). Для заповнення таблиці користуватися кеглем 10. На диску/дискеті таблиці представити окремим файлом під іменем *tabl.doc*. Вони повинні бути компактними, мати номер (якщо таблиць 2 і більше), назву. Скорочення в назві таблиць не дозволяються. Цифровий матеріал подається із статистичною обробкою. Зазначається кількість досліджених об'єктів у кожній групі, одиниці вимірювання. Фототаблиці не приймаються.

Ілюстрації. Всі ілюстрації виключно двомірні, чорно-білі. Вони не повинні займати загалом більше двох сторінок. Нумеруються арабськими цифрами в порядку їх появи в тексті, наприклад, рис. 1, рис.2 і т.д. Подаються на окремих аркушах. На звороті ставиться підпис, прізвище автора та назва статті, позначаються «верх» і «низ». Фотографії повинні бути контрастними та чіткими, не ширше 11 см. На електронних мікрофотографіях рекомендується уміщати масштабний відрізок.

Підписи до ілюстрацій необхідно подавати на окремому аркуші, вказуючи їх номери. У підписах до фотографій мікропрепаратів необхідно вказувати збільшення об'єкта та окуляра, метод забарвлення зрізів.

У тексті місце таблиці й рисунка потрібно помітити стрілкою на лівому полі з позначенням над стрілкою номера таблиці або рисунка.

Електронний варіант ілюстрацій представляється у форматах JPEG, TIFF, BMP, CDR, XLS.

Література. Список цитованої літератури наводиться за абеткою в такому порядку: 1) наукові праці, надруковані кирилицею (спочатку українською, а потім іншими мовами); 2) наукові праці, надруковані латиницею. У цій послідовності джерела літератури нумеруються. Цифрові посилання у тексті статті обов'язково повинні збігатися з відповідними номерами списку літератури.

Кількість джерел у списку літератури оригінальних статей не повинна перевищувати 10-12, оглядових – 40.

Посилання на неопубліковані роботи не дозволяється.

Посилання на літературу в тексті подаються номером (ами) цього джерела в списку та пишуться в квадратних дужках, наприклад [1,4,7].

Список літератури повинен бути складений згідно з вимогами Державного Стандарту 7.1-84 та вимог ВАКу України (Бюлетень ВАКу України.-2000.-№2.-С.61-62).

4. Автори рукописів зобов'язані дотримуватися міжнародних номенклатур. Скорочення термінів (крім загальноприйнятих) неприпустиме. Назви фірм, що випускають лікарські засоби, апаратуру, реактиви, наводяться в оригінальній транскрипції із зазначенням країни. Результати вимірювань подаються в одиницях міжнародної системи СІ.

5. Автори гарантують дотримання міжнародних принципів Гельсинської декларації про гуманне ставлення до тварин. У роботі обов'язково вказується вид знеболювання при втручаннях, отриманні біологічного матеріалу, забої тварин та ін.

6. Направлені в редакцію роботи не повертаються .

7. У випадку невиконання зазначених правил статті до публікації не приймаються.

8. Рукописи, листи, побажання і зауваження надсилайте за адресою:

**58000, м. Чернівці,
пл. Театральна, 2.
Редакція журналу
"Буковинський медичний вісник"**

Редколегія

ЗМІСТ

ДОПОВІДІ

Пішак В.П., Булик Р.Є. МЕХАНІЗМИ УЧАСТІ ШИШКОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ В ЗАБЕЗПЕЧЕННІ ЦИРКАДІАННОЇ РИТМІЧНОСТІ ФІЗІОЛОГІЧНИХ ФУНКЦІЙ....	4
Коркушко О.В., Шатило В.Б. ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЕПІФИЗА МОЗКУ ПРИ СТАРІННІ: ШЛЯХИ КОРЕКЦІЇ ДЕСИНХРОНОЗУ.....	8
Хавинсон В.Х., Малинин В.В. МЕХАНІЗМИ АДАПТОГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ ПЕПТИДНИХ БИОРЕГУЛЯТОРОВ ПРИ СТАРЕННІ.....	11
Рапопорт С.И., [Малиновская Н.К.] ЭПИФИЗ – ОРГАН-МИШЕНЬ БИОТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ ЕСТЕСТВЕННЫХ МАГНИТНЫХ ВОЛН.....	13

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ТА КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Бондаревич С.М. ХРОНОБИОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОГНОЗ ОБОСТРЕНИЙ ЗАБОЛЕВАНИЙ УРОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ.....	16
Булик Т.С. СЕЗОННІСТЬ РЕПРОДУКТИВНИХ НЕВДАЧ В ЕМБРІОНАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ ГЕСТАЦІЇ.....	19
Висоцька В.Г. ВПЛИВ СОЛЕЙ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ НА ХРОНОРИТМИ ФІБРИНОЛІЗУ ТА НЕОБМЕЖЕНОГО ПРОТЕОЛІЗУ В ТКАНИНАХ НИРОК І ПЕЧІНКИ.....	22
Гоженко А.І., Панов Б.В., Пилипонова В.В., Свірський О.О., Топор О.А. МОЖЛИВІСТЬ ЕЛЕКТРОКАРДІОГРАФІЧНОГО МЕТОДУ ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ СЕЗОННОГО ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СЕРЦЯ.....	25
Гордієнко В.В. ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ХРОНОРИТМІВ ЕКСКРЕТОРНОЇ ФУНКЦІЇ НИРОК У ЩУРІВ ЗА ТРИВАЛОЇ ДІЇ МАЛИХ ДОЗ КАДМІЮ ХЛОРИДУ.....	27
Грицюк М.І. ВПЛИВ МЕЛАТОНІНУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК ЗА УМОВ ДІЇ ІММОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ НА ТЛІ ІНТОКСИКАЦІЇ СОЛЯМИ АЛЮМІНІЮ ТА СВИНЦЮ.....	31
Губина-Вакулик Г.И. ПОПЫТКА ОБОБЩЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ПАТОГИСТОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЭПИФИЗА МОЗГА.....	34
Гуралюк В.М. ВПЛИВ ФОТОПЕРІОДУ НА ЦИРКАДІАННІ РИТМИ СЕКРЕЦІЇ КОРТИКОСТЕРОНУ В СТРЕСОВАНИХ ЩУРІВ.....	37
Гуралюк В.М., Пішак В.П., Булик Р.Є. ВПЛИВ ЕПІТАЛОНУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНУ АКТИВНІСТЬ МОЗКОВОЇ РЕЧОВИНИ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ НА ФОНІ ЗМІНЕНОГО ФОТОПЕРІОДУ.....	40
Заморський І.І. УЧАСТЬ ПІНЕАЛЬНОЇ ЗАЛОЗИ В МЕХАНІЗМАХ НЕГАЙНОЇ АДАПТАЦІЇ ДО ГОСТРОЇ ГІПОКСІЇ.....	42
Заячківська О.С., Джура О.Р., Яценко А.М. ВИВЧЕННЯ ВАЗОДИЛАТАТОРНИХ ЕФЕКТІВ МЕЛАТОНІНУ НА ЕКСПРЕСІЮ ЛЕКТИНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЕЗОФАГІТУ <i>in vivo</i>	46
Зыгало Э.В., Майкова Т.В., Шевцова З.И. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ НАРУШЕНИЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗА НА ОСНОВЕ АНАЛИЗА БИОРИТМОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ У БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ.....	49
Заблицев С.В., Бочарова О.А., Єльський К.В. ХРОНОБИОРИТМОТЕРАПІЯ ЯК СКЛАДОВА МЕТОДІВ КОРЕКЦІЇ ПОРУШЕНЬ НЕЙРО-ЕНДОКРИННО-ІМУННОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА АТОПІЧНУ ХВОРОБУ.....	51
Ириков О.А., Филиппович С.С., [Романов Ю.А.] СУТОЧНЫЙ РИТМ МИТОТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ И ЦИТОКИНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ЕГО ФОРМИРОВАНИЯ..	54

Каліновська І.В. СЕЗОННІСТЬ ВИНИКНЕННЯ ТЯЖКИХ ФОРМ ПЛАЦЕНТАРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ В РАНЬОМУ ЕМБРІОНАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ ЗА ЗМІН ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСУ ВАГІТНИХ	57
Калугіна Л.В. СТАН ЦИРКАДІАННИХ РИТМІВ БАКТЕРІУРІЇ У ВАГІТНИХ З АНЕМІСІЮ НА ТЛІ ХРОНІЧНОГО ПІЄЛОНЕФРИТУ	58
Кашкалда Д.А., Левенец С.А., Начетова Т.А., Введенская Т.С., Перевозчиков В.В. СЕЗОННЫЕ РИТМЫ УРОВНЯ ГИСТАМИНА, СЕРОТОНИНА И КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ ЯИЧНИКОВ У ДЕВУШЕК С РАССТРОЙСТВАМИ МЕНСТРУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ	61
Кметь О.Г., Кметь Т.І. ВИВЧЕННЯ ЧУТЛИВОСТІ ТВАРИН РІЗНОГО ВІКУ ДО ДІЇ ГОСТРОЇ ГІПОБАРИЧНОЇ ГІПОКСІЇ ПРИ ПОЄДНАНОМУ УВЕДЕННІ ПІРАЦЕТАМУ ТА МЕМАНТИНУ	63
Коболєв Є.В. ВПЛИВ ПЕНТОКСИФІЛІНУ НА СТРУКТУРУ ЦИКЛУ СОН-НЕСПАННЯ У ЩУРІВ З КІНДЛІНГ-СИНДРОМОМ	64
Коваленко С.В. НЕБУЛАЙЗЕРНА ХРОНОТЕРАПІЯ ПРЕПАРАТОМ БЕРОДУАЛ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ОБСТРУКТИВНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ	67
Колесник Т.В. ОСОБЕННОСТИ ХРОНОБИОЛОГИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ...	69
Комлевой О.М., Чеснокова М.М. ДОБОВІ ЗМІНИ СКЛАДУ КОНДЕНСАТУ ВОЛОГИ ВИДИХУВАНОВОГО ПОВІТРЯ В ЮНАКІВ ТА ДІВЧАТ ОТРИМАНІ ЗА ДОПОМОГОЮ МЕТОДУ ЛАЗЕРНОЇ КОРЕЛЯЦІЙНОЇ СПЕКТРОСКОПІЇ	73
Коркушко О.В., Шатило В.Б., Антонюк-Щеглова І.А., Хавинсон В.Х., Магдич Л.В. ВЛИЯНИЕ КУРСОВОГО ВВЕДЕНИЯ ПЕПТИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ ЭПИФИЗА НА СУТОЧНЫЙ РИТМ КОНЦЕНТРАЦИИ МЕЛАТОНИНА В ПЛАЗМЕ КРОВИ У ЛЮДЕЙ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА	76
Коркушко О.В., Шатило В.Б., Антонюк-Щеглова І.А., Писарук А.В. ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ И СУТОЧНЫЕ РИТМЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ С СОХРАНЕННОЙ И СНИЖЕННОЙ МЕЛАТОНИНОБРАЗУЮЩЕЙ ФУНКЦИЕЙ ЭПИФИЗА	79
Коркушко О.В., Шатило В.Б., Якименко Д.М., Романенко М.С. ЦИРКАДІАННИЙ ПАТТЕРН ЖЕЛУДОЧНОГО КИСЛОТООБРАЗОВАНИЯ И ЕГО СОСТАВЛЯЮЩИЕ	85
Кратенко Р.І. ОЦІНКА ТОКСИЧНОЇ ДІЇ 18-КРАУН-6 У ХРОНІЧНОМУ ЕКСПЕРИМЕНТІ	89
Кузьминова І.А., Бондаренко Л.А. ВЛИЯНИЕ ГИПОПИНЕАЛИЗМА НА БИОРИТМЫ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА КРОВИ У КРОЛИКОВ	92
Лабунец І.Ф. МЕХАНІЗМИ ВПЛИВУ ЕПІФІЗА НА ВІКОВІ ЗМІНИ БІОРИТМІВ ЕНДОКРИННОЇ ФУНКЦІЇ ТИМУСА	95
Летік І.В., Сокруто О.В., Александрова Н.К. ДОСВІД ХРОНОФАРМАКОЛОГІЧНОЇ ОЦІНКИ ЛІКУВАЛЬНОГО ЕФЕКТУ НІМЕСИЛУ ПРИ РЕВМАТОЇДНОМУ АРТРИТІ	99
Мешишен І.Ф., Ленга Е.Л., Григор'єва Н.П. ХРОНОРИТМИ ПОКАЗНИКІВ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ КРОВІ ЩУРІВ	101
Москаленко І.П., Сухина Е.Н., Никифорова Н.А., Сорочан П.П., Громакова І.А. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МАРКЕРНЫХ РИТМОВ ЦИРКАДНОЙ ФУНКЦИИ В ОЦЕНКЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ	103
Мячина О.В., Зуйкова А.А., Пашков А.Н., Парфенова Н.В., Чепрасова А.А., Трофимова О.Д. АСИНХРОННЫЙ ХАРАКТЕР ДЕЯТЕЛЬНОСТИ БОЛЬШИХ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ. ЭКСКРЕЦИЯ ОКСИДА АЗОТА	106

Настаушева Т.Л., Ситникова В.П., Пашков А.Н., Ряскина Л.В., Волосовец Г.Г. ХРОНОБИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПАРАМЕТРОВ МОЧИ У ДЕТЕЙ С НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ПРИ РАЗЛИЧНОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К СТЕРОИДНОЙ ТЕРАПИИ.....	109
Нікіфорова Н.А., Сорочан П.П., Прохач Н.Е., Кузьменко О.В., Сухіна О.М., Немальцова О.А. СТАН ДЕЯКИХ ПОКАЗНИКІВ КЛІТИННОГО ІМУНІТЕТУ ІНОПЕРАБЕЛЬНИХ ХВОРИХ НА РАК ШИЙКИ МАТКИ ЗАЛЕЖНО ВІД ЧАСУ ПРОВЕДЕННЯ ХЕМОПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ	113
Олійник Е.В., Пішак В.П., Сенютович Р.В. ЗАСТОСУВАННЯ МЕЛАТОНІНУ ТА ВІТАМІНІВ А І Е ПРИ ПРОВЕДЕННІ ХІМІОПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА РАК ШЛУНКА.....	116
Пашолок С.П. СТАН МАКРОМОЛЕКУЛЯРНОГО ГОМЕОСТАЗУ РОТОГЛОТКОВИХ ЗМІВІВ ПРАКТИЧНО ЗДОРОВИХ ЛЮДЕЙ У ЦИРКАДНІЙ ДИНАМІЦІ	119
Перцев Г.Д. ПРИНЦИП ХРОНОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С ВЕГЕТАЛГИЧЕСКИМ ПАРОКСИЗМОМ ПРИ ПОРАЖЕНИИ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ.....	120
Петришен О.І. СТРУКТУРНА ПЕРЕБУДОВА НИРОК ЗА УМОВ ПОЄДНАНОЇ ДІЇ СОЛЕЙ АЛЮМІНІЮ, СВИНЦЮ ТА СТРЕСУ НА ФОНІ ГІПОФУНКЦІЇ ШИШКОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ.....	122
Петришен О.І. ФУНКЦІОНАЛЬНА СПРОМОЖНІСТЬ МОРФОЛОГІЧНО ЗМІНЕНИХ НИРОК ЗА УМОВ ПОРУШЕНОГО ДОБОВОГО РИТМУ	125
Петришен О.І., Мельник Н.О. МОРФОЛОГІЧНА ПЕРЕБУДОВА ПЕЧІНКИ ЗА УМОВ ХРОНІЧНОЇ АЛЮМІНІЄВО-СВИНЦЕВОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ, ІММОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ ТА ГІПОФУНКЦІЇ ШИШКОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ...	129
Писарук А.В., Шатило В.Б. ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СУТОЧНЫХ РИТМОВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ: СВЯЗЬ С РИТМАМИ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА	131
Пішак В.П., Висоцька В.Г., Магальяс В.М. ХРОНОРИТМИ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ НИРОК ПРИ ІНТОКСИКАЦІЇ ХЛОРИДАМИ ТАЛІЮ, СВИНЦЮ ТА АЛЮМІНІЮ.....	135
Пішак В.П., Ходоровська А.А., Федонюк Л.Я., Пентелейчук Н.П. МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ В УМОВАХ СТРЕСУ НА ФОНІ УВЕДЕННЯ МЕЛАТОНІНУ В РІЗНІ ТЕРМІНИ ДОБИ.....	137
Пішак О.В., Арич Г.І. ДОБОВІ РИТМИ ПРО- ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМ КРОВІ У ХВОРИХ НА ПОДАГРУ В ПЕРІОД ЗАГОСТРЕННЯ	140
Плехова Е.И., Турчина С.И. МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ МЕЛАТОНИНПРОДУЦИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ У ПОДРОСТКОВ С РАЗЛИЧНОЙ ЭНДОКРИННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ	143
Пономаренко О.А., Мосійчук Л.М., Сімонова О.В., Демешкіна Л.В., Бочаров Г.І., Ярош В.М. ОСОБЛИВОСТІ СЕКРЕТОРНОЇ ФУНКЦІЇ ШЛУНКА У ХВОРИХ НА НЕЕРОЗИВНУ І ЕРОЗИВНУ ФОРМИ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ	146
Серкова В.К., Мовчан Г.О. РЕЗУЛЬТАТИ ХРОНОТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ ІІ СТАДІЇ СПІРАПРИЛОМ ТА АМЛОДИПІНОМ В АМБУЛАТОРНИХ УМОВАХ	148
Сіліна Т.М., Сіліна Н.К., Скачкова Н.О., Сулейманов Е.Р. МОНИТОРИНГ МОРФОФУНКЦІЙНИХ ЗМІН У МАТКОВИХ ТРУБАХ У ЖІНОК ЗРІЛОГО ВІКУ	151
Сметанюк О.І., Пішак В.П. СЕЗОННА ДИНАМІКА ВМІСТУ СВИНЦЮ В ЛІКАРСЬКИХ РОСЛИНАХ ЧЕРНІВЕЦЬКОЇ ОБЛАСТІ	153

<i>Смирнов С.Н., Смирнова М.П.</i> РОЛЬ ДЕСИМПАТИЗАЦІЇ В НАРУШЕННЯХ ПРОЦЕСОВ СИНХРОНІЗАЦІЇ ДВИЖЕННЯ ЕПІТЕЛІАЛЬНИХ КЛІТОК В МИТОТИЧЕСКОМ ЦИКЛЕ.....	155
<i>Сомова Е.В., Жукова Т.В.</i> ВЛИЯНИЕ МЕЛАТОНИНА НА ПРОЦЕССЫ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ В РЕПРОДУКТИВНЫХ ОРГАНАХ САМОК КРЫС, ПОДВЕРГШИХСЯ СТРЕССУ.....	158
<i>Степанчук В.В.</i> ХРОНОРИТМОЛОГІЧНА СТРУКТУРА ЕКСКРЕТОРНОЇ ФУНКЦІЇ НИРОК ВПРОДОВЖ ЦИКЛУ МІСЯЦЯ ЗА УМОВ ЗМІН ФІЗІОЛОГІЧНОГО СТАНУ ШИШКОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ	162
<i>Сухіна О.М., Свиначенко А.В., Радзишевська Є.Б.</i> РЕЗУЛЬТАТИ НЕОАД'ЮВАНТНОЇ ХРОНОМОДУЛЬОВАНОЇ РАДІОХІМІОТЕРАПІЇ РЕЗЕКТАБЕЛЬНИХ ФОРМ РАКУ ПРЯМОЇ КИШКИ	165
<i>Сыволап В.Д., Назаренко Е.В.</i> ВЛИЯНИЕ ТРИМЕТАЗИДИНА НА ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У БОЛЬНЫХ Q ИНФАРКТОМ МИОКАРДА В СОЧЕТАНИИ С ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИЕЙ.....	168
<i>Тащук В.К., Турубарова-Леунова Н.А., Іванчук П.Р., Вовчок Т.С.</i> ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН МІОКАРДА В ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГОСТРИМ ІНФАРКТОМ ТА АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ: ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ЦИРКАДНОГО РИТМУ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ З ТИПАМИ ГЕМОДИНАМІКИ	171
<i>Тащук В.К., Ілащук Т.О.</i> ХРОНОБІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ РОЗВИТКУ ГОСТРОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ НА ФОНІ ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА: МОТИВАЦІЯ ЛЕТАЛЬНОСТІ.....	174
<i>Тащук І.В., Сеньотович Р.В.</i> ВПЛИВ ПОСТІЙНОЇ ТЕМРЯВИ НА АКТИВНІСТЬ РЕЗИДУАЛЬНИХ МАКРОФАГІВ У МИШЕЙ З АДЕНОКАРЦИНОМОЮ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ	176
<i>Тащук І.В., Сеньотович Р.В.</i> ПРОВЕДЕННЯ НЕОАД'ЮВАНТНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ З МЕЛАТОНІНОМ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ МІСЦЕВО-ПОШИРЕНОГО РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ.....	178
<i>Ткачук О.В., Пішак В.П., Мислицький В.Ф., Ткачук С.С.</i> РОЛЬ МЕЛАТОНІНУ В РЕАЛІЗАЦІЇ ВПЛИВУ ГЕСТАЦІЙНОГО СТРЕСУ НА ОКРЕМІ НЕЙРОЕНДОКРИННІ ПОКАЗНИКИ В САМЦІВ-НАЩАДКІВ.....	182
<i>Тюєва Н.В.</i> РЕЗУЛЬТАТИ ЗАСТОСУВАННЯ ХРОНОКОРЕКЦІЇ У ХВОРИХ НА МІСЦЕВОПОШИРЕНИЙ РАК ШИЙКИ МАТКИ, ЩО ОТРИМУЮТЬ ПОЄДНАНУ ПРОМЕНЕВУ ТЕРАПІЮ НА ТЛІ ЦИТОСТАТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ..	184
<i>Фоминова Н.В.</i> ЗНАЧЕНИЕ БИОРИТМОВ ЧЕЛОВЕКА В ЭТИОЛОГИИ, ЛЕЧЕНИИ И ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА	187
<i>Христич Т.М., Телекі Я.М.</i> ОСОБЛИВОСТІ ХРОНОРИТМУ ПЕРОКСИДНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ У ПОЄДНАННІ З ХРОНІЧНИМ БРОНХІТОМ	190
<i>Чибисов С.М., Стрелков Д.Г., Халберг Ф.</i> ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ДОЛГОСРОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПРИ РАЗЛИЧНОЙ СИТУАЦИОННОЙ ОБСТАНОВКЕ	191
<i>Шумко Н.М., Пішак В.П., Вепрюк Ю.М., Шумко Б.І.</i> ДІЯ ЕКЗОГЕННОГО МЕЛАТОНІНУ НА ЕКСКРЕТОРНУ ФУНКЦІЮ НИРОК ЗА УМОВ ІММОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ	192
<i>Шумко Н.М., Черновська Н.В., Вепрюк Ю.М., Ломакіна Ю.В.</i> ОСОБЛИВОСТІ ХРОНОРИТМІЧНИХ ЗМІН ФУНКЦІЙ НИРОК ЗА УМОВ ГІПЕРФУНКЦІЇ ШИШКОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ.....	195

<i>Якименко О.О., Тимченко Г.А., Кравчук О.Є.</i> СЕЗОННІ КОЛИВАННЯ ІМУННОГО СТАТУСУ У ХВОРИХ НА РЕВМАТИЗМ, ШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ЧИ ЇХ ПОСДНАННЯ.....	199
<i>Ясінська О.В.</i> ВПЛИВ ГІПОБАРИЧНОЇ ГІПОКСІЇ НА ФУНКЦІЮ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ СТАТЕВОНЕЗРІЛИХ ЩУРІВ ЗА РІЗНОЇ ТРИВАЛОСТІ ФОТОПЕРІОДУ	201
<i>Асанов Э.О., Писарук А.В., Чеботарев Н.Д.</i> СУТОЧНЫЕ РИТМЫ ВЕГЕТАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ У ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ: ВЛИЯНИЕ ГИПОКСИЧЕСКИХ ТРЕНИРОВОК	204

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

<i>Бирюкова С.В., Дьяченко В.Ф., Ягнюк Ю.А., Марющенко А.М., Пятаков А.В., Ягнюк А.И., Бакуменко А.В.</i> ИЗУЧЕНИЕ СВЯЗИ МИКРОБНОГО ПЕЙЗАЖА ЖЕЛЧИ С ХАРАКТЕРОМ ТЕЧЕНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА У БОЛЬНЫХ С ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ЖЕЛЧНЫХ ПУТЕЙ	207
<i>Большакова Г.М., Бірюкова С.В., Лісова І.Г.</i> ЗНАЧЕННЯ ПОКАЗНИКІВ НЕСПЕЦИФІЧНОГО ІМУННОГО ЗАХИСТУ В РОЗВИТКУ СІАЛОАДЕНІТІВ	210
<i>Герасименко О.А., Сервецький К.Л., Напханюк В.К.</i> АКТИВНІСТЬ АНТИОКСИДАНТНИХ ФЕРМЕНТІВ В ЕРИТРОЦИТАХ ТА ПЕЧІНЦІ САМЦІВ ТА САМОК, ОТРИМАНИХ ВІД АЛКОГОЛІЗОВАНИХ ПОПЕРЕДНИКІВ.....	213
<i>Журавльова Л.В.</i> ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ПОРУШЕНЬ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПЕЧІНКИ ТА РОЗВИТКУ АТЕРОГЕННОЇ ДИСЛІПОПРОТЕЇДЕМІЇ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ	216
<i>Кіцера Н.І., Гнатейко О.З., Гонца А.О., Бобіта В.Ю., Максіян О.І.</i> МОНИТОРИНГ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН СЕРЕД ЛЮДЕЙ МОЛОДОГО ВІКУ У РАЙОНАХ ЧЕРНІВЕЦЬКОЇ ОБЛАСТІ ТА МІСТІ ЧЕРНІВЦІ ЗА 1997 – 2004 рр.	218
<i>Костінський І.Ю., Хананаєв Л.І., Гончар В.Г., Романчук В.Р., Юркевич Є.М., Дяків Б.П., Мицак М.Й.</i> ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЦИТОМОРФОЛОГІЧНОГО ТА ЕНДОСКОПІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ПРИ ВИРАЗКОВІЙ ХВОРОБІ ШЛУНКА ЗА ДАНИМИ ІВАНО-ФРАНКІВСЬКОГО ОБЛАСНОГО ОНКОЛОГІЧНОГО ДИСПАНСЕРУ ЗА 10 РОКІВ (1992-2001 рр.).....	222
<i>Миронов В.Ю., Сервецький К.Л., Никитин Е.В., Пясецький Б.Н., Чабан Т.В., Андреева Н.В.</i> НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ	226
<i>Москалюк В.Д., Андрейчин М.А.</i> ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ КЛІТИННОГО ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА ГОСТРІ РЕСПІРАТОРНІ ІНФЕКЦІЇ НЕУТОЧНЕНОЇ ЕТІОЛОГІЇ ПІД ВПЛИВОМ РІЗНИХ МЕТОДІВ ЛІКУВАННЯ	229
<i>Сащук М.М., Ткачук С.С., Мислицький В.Ф.</i> ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ЕФЕКТИВ НЕПОВНОЇ ГЛОБАЛЬНОЇ ШЕМІЇ МОЗКУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН КАТЕХОЛАМІНВІСНИХ СТРУКТУР ТИМУСА ТА ЇХ КОРЕКЦІЇ ЕМОКСИПІНОМ У ЩУРІВ РІЗНОГО ВІКУ	232
<i>Семчишин М.Г.</i> ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ НЕВИЯСНЕНОЇ ЕТІОЛОГІЇ ТА ПРИ ГЕСТОЗАХ....	234
<i>Чабан Т.В.</i> ЗНАЧЕННЯ ЦИТОКІНІВ В ПАТОГЕНЕЗІ ТА ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С	237
ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРІВ ДО ЖУРНАЛУ "БУКОВИНСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ВІСНИК"	240

CONTENTS

REPORTS

Pishak V.P., Bulyk R.Ye. MECHANISM OF PINEAL PARTICIPATION IN THE PROVISION OF CIRCADIAN RHYTHMICITY OF PHYSIOLOGICAL FUNCTIONS	4
Korkushko O.V., Shatylo V.B. FUNCTIONAL CONDITION OF THE PINEAL GLAND AT AGEING: THE WAYS OF DESYNCHRONOSIS CORRECTION	8
Khavinson V.Kh., Malinin V.V. MECHANISMS OF THE ADAPTOGENIC AVTION OF THE PEPTIDE BIOREGULATORS IN AGING	11
Rapoport S.I., [Malinovskaya N.K.] EPIPHYSIS – THE TARGET-ORGAN OF BIOTROPIC ACTION OF NATURAL MAGNETIC WAVES	13

EXPERIMENTAL AND CLINICAL RESARCHES

Bondarevich S.M. CHRONOBIOLOGICAL PROGNOSIS OF EXACERBATED DISEASES OF THE UROLOG PROFILE	16
Bulyk T.S. SEASONAL PREVALENCE OF REPRODUCTIVE FAILURES DURING THE EMBRYONAL PERIOD OF GESTATION	19
Vysotska V.G. THE INFLUENCE OF THE SALTS OF HEAVY METALS ON CHRONORHYTHMS OF FIBRINOLYSIS AND UNLIMITED PROTEOLYSIS IN RENAL AND LIVER TISSNES	22
Gozhenko A.I., Panov B.V., Pylyponova V.V., Svirs'kyi O.O., Topor O.A. A POSSIBILITY OF THE ELECTROCARDIOGRAPHIC METHOD FOR THE PURPOSE OF EVALUATING THE SEASONAL FUNCTIONAL CONDITION OF THE HEART	25
Gordiienko V.V. AGE-RELATED PECULIARITIES OF CHRONORHYTHMS OF THE RENAL EXCRETORY FUNCTION IN RATS UNDER A PROLONGED ACTION OF SMALL DOSES OF CADMIUM CHLORIDE	27
Grytsiuk M.I. THE INFLUENCE OF MELATONIN ON THE FUNCTIONAL STATE OF THE KIDNEYS UNDER CONDITIONS OF IMMOBILIZING STRESS AND THE ACTION OF ALUMINIUM AND LEAD SALTS	31
Gubina-Vakulik G.I. AN ATTEMPT OF GENERALIZING THE RESULTS OF A PATHOHISTOLOGIC INVESTIGATION OF THE PINEAL GLAND	34
Huraliuk V.M. THE INFLUENCE OF PHOTOPERIOD ON CIRCADIAN RHYTHMS OF CORTICOSTERONE SECRETION IN STRESSED RATS	37
Huraliuk V.M., Pishak V.P., Bulyk R.Ye. THE EFFECT OF EPITHALON ON THE FUNCTIONAL ACTIVITY OF THE MEDULLARY SUBSTANCE OF THE ADRENAL GLANDS AGAINST A BACKGROUND OF THE ALTERED PHOTOPERIOD	40
Zamorskyi I.I. PARTICIPATION OF THE PINEAL GLAND IN THE MECHANISMS OF IMMEDIATE ADAPTATION TO ACUTE HYPOXIA	42
Zaiachkivs'ka O.S., Dzhura O.R., Yashchenko A.M. EVALUATION OF MELATONIN VASODILATORY EFFECTS ON THE EXPRESSION OF LECTIN RECEPTORS IN EXPERIMENTAL ESOPHAGITIS	46
Zygalo E.V., Maikova T.V., Shevtsova Z.I. DIAGNOSTIC CRITERIA OF CEREBRAL HOMEOSTASIS DISTURBANCES BASED ON ANALYSIS OF BIORHYTHMOLOGIC PARAMETERS IN PATIENTS WITH COMBINED PATHOLOGY OF THE DIGESTIVE SYSTEM	49
Ziablitsev S.V., Bocharova O.A., Yel's'kyi K.V. CHRONORHYTMOTHERAPY AS A COMPONENT OF METHODS OF CORRECTING ABNORMALITIES OF THE NEURO-ENDOCRINE-IMMUNE SYSTEM IN PATIENTS WITH ATOPIC DISEASE	51

<i>Irikov O.A., Philippovich S.S., Romanov Y.A.</i> DIURNAL RHYTHM OF MITOTIC ACTIVITY AND CYTOKINETIC MECHANISMS EVOKING IT	54
<i>Kalinovs'ka I.V.</i> SEASONAL PREVALENCE OF THE ONSET OF SEVERE FORMS OF PLACENTAL INSUFFICIENCY AT AN EARLY STAGE OF THE EMBRYONAL PERIOD IN CASE OF CHANGES OF GRAVIDAS' HORMONAL STATUS	57
<i>Kalugina L.V.</i> THE STATE OF CIRCADIAN RHYTHMS OF BACTERIURIA IN GRAVIDAS WITH ANEMIA AGAINST A BACKGROUND OF CHRONIC PYELONEPHRITIS	58
<i>Kashkalda D.A., Levenets S.A., Nachetova T.A., Vvedenskaya T.S., Perevozchikov V.V.</i> SEASONAL RHYTHMS OF THE LEVELS OF HISTAMINE, SEROTONIN AND OVARIAN BLOOD SUPPLY IN GIRLS WITH MENSTRUAL DYSFUNCTIONS ...	61
<i>Kmet' O.G., Kmet' T.I.</i> A STUDY OF SENSITIVITY OF ANIMALS OF DIVERSE AGE TO THE ACTION OF ACUTE HYPOBARIC HYPOXIA UPON COMBINED INTRODUCTION OF PARACETAM AND MEMANTIN	63
<i>Koboliev E.V.</i> INFLUENCE OF PENTOXIFILLINE ON SLEEP-WAKEFULNESS CYCLE IN RATS WITH KINDLING-SYNDROME	64
<i>Kovalenko S.V.</i> NEBULIZER CHRONOTHERAPY OF PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE WITH BERODUAL PREPARATION	67
<i>Kolesnik T.V.</i> PECULIARITIES OF THE CHRONOBIOLOGICAL STRUCTURE OF ARTERIAL PRESSURE IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION	69
<i>Komlevoi O.M., Chesnokova M.M.</i> DIURNAL CHANGES OF THE COMPOSITION OF EXHALED AIR CONDENSATE IN ADOLESCENT BOYS AND GIRLS OBTAINED BY MEANS OF THE METHOD OF LASER CORRELATION SPECTROSCOPY	73
<i>Korkushko O.V., Shatilo V.B., Antonjuk-Shcheglova I.A., Magdich L.V., Khavinson V.Kh.</i> THE EFFECT OF COURSE INTRODUCTION OF EPIPHYSEAL PEPTIDE PREPARATIONS ON THE CIRCADIAN RHYTHM OF THE BLOOD PLASMA MELATONIN CONCENTRATION IN ELDERLY SUBJECTS	76
<i>Korkushko O.V., Shatilo V.B., Antoniuk-Shcheglova I.A., Pizaruk A.V.</i> THE FUNCTIONAL CONDITION AND CIRCADIAN RHYTHMS OF THE CARDIO-VASCULAR SYSTEM IN ELDERLY PERSONS WITH A PRESERVED AND REDUCED MELATONIN-PRODUCING EPIPHYSEAL FUNCTION	79
<i>Korkushko O.V., Shatilo V.B., Yakimenko D.M., Romanenko M.S.</i> THE CIRCADIAN PATTERN OF GASTRIC ACID-FORMING AND ITS COMPONENTS	85
<i>Kratenko R.I.</i> EVALUATION OF 18-CROWN-6 TOXIC ACTION IN A CHRONIC EXPERIMENT	89
<i>Kuzminova I.A., Bondarenko L.A.</i> THE INFLUENCE OF HYPOPINEALISM ON THE BIORHYTHMS OF THE PARAMETERS OF THE BLOOD LIPID SPECTRUM IN RABBITS	92
<i>Labunets I.F.</i> MECHANISMS OF EPIPHYSIAL INFLUENCE ON AGE-RELATED BIORHYTHMICAL FLUCTUATIONS OF THE THYMIC ENDOCRINE FUNCTION	95
<i>Letik I.V., Sokruto O.V., Alexandrova N.K.</i> EXPERIENCE OF A CHRONOPHARMACOLOGICAL ASSESSMENT OF THE THERAPEUTIC EFFECT OF NIMESIL IN RHEUMATOID ARTHRITIS	99
<i>Meshchyshen I.F., Lenga E.L., Grigorieva N.P.</i> CHRONORHYTHMS OF INDICES OF RAT BLOOD ANTIOXYDANT DEFENCE	101
<i>Moskalenko I.P., Sukhina E.N., Nikiforova N.A., Sorochan P.P., Gromakova I.A.</i> USAGE OF MARKER RHYTHMS OF CIRCADIAN FUNCTION IN AN EVALUATION OF THE QUALITY OF LIFE OF ONKOLOGICAL PATIENTS	103

<i>Myachina O.V., Zuykova A.A., Pashkov A.N., Parfenova N.V., Cheprasova A.A., Trofimova O.D.</i> ASYNCHRONOUS CHARACTER OF GREATER SALIVARY GLANDS ACTIVITY. NITROGEN OXIDE EXCRETION	106
<i>Nastausheva T.L., Sytnikova V.P., Pashkov A.N., Ryaskina L.V., Volosovets G.G.</i> CHRONOBIOLOGICAL RESEARCH OF URINE PARAMETERS IN CHILDREN WITH NEPHROTIC SYNDROME WITH DIFFERENT SUSCEPTIBILITY TO STEROID THERAPY	109
<i>Nykyforova N.A., Sorochan P.P., Prokhach N.E., Kuz'menko O.V., Sukhina O.M., Nemaľ'tsova O.A.</i> THE STATE OF SOME CELL IMMUNITY PARAMETERS IN PATIENTS WITH INOPERABLE CERVICAL CANCER DEPENDING ON TIME OF RECEIVING MULTIMODALITY CHEMORADIOTHERAPY	113
<i>Oliynyk E.V., Pishak V.P., Seniutovych R.V.</i> THE USE OF MELATONIN AND VITAMINS A AND E IN PATIENTS WITH STOMACH CANCER UNDERGOING CHEMORADIATION THERAPY	116
<i>Pashalok S.P.</i> THE STATE OF MACROMOLECULAR HOMEOSTASIS OF STOMATOPHARYNGEAL WASH OFFS OF APPARENTLY HEALTHY PERSONS IN CIRCADIAN DYNAMICS	119
<i>Pertsev G.D.</i> THE PRINCIPLE OF CHRONOTHERAPY OF PATIENTS WITH VEGETALGIC PAROXYSM WITH VEGETATIVE NERVOUS SYSTEM INVOLVEMENT	120
<i>Petryshen O.I.</i> STRUCTURAL REBUILDING OF THE KIDNEYS UNDER CONDITIONS OF A COMBINED ACTION OF ALUMINIUM AND LEAD SALTS ACCOMPANIED BY STRESS AGAINST A BACKGROUND OF PINEAL HYPOFUNCTION	122
<i>Petryshen O.I.</i> THE FUNCTIONAL ABILITY OF THE MORPHOLOGICALLY CHANGED KIDNEYS UNDER CONDITIONS OF ALTERED CIRCADIAN RHYTHM	125
<i>Petryshen O.I., Melnyk N.A.</i> MORPHOLOGIC REORGANIZATION OF THE LIVER UNDER CONDITIONS OF CHRONIC ALUMINIUM-LEAD INTOXICATION, IMMOBILIZING STRESS AND HYPOFUNCTION OF THE PINEAL GLAND	129
<i>Pisaruk A.V., Shatilo V.B.</i> AGE-RELATED CHANGES OF CIRCADIAN RHYTHMS OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM: RELATION WITH RHYTHMS OF ENERGY METABOLISM	131
<i>Pishak V.P., Vysots'ka V.G., Mahalias V.M.</i> CHRONORHYTHMS OF THE FUNCTIONAL STATE OF THE KIDNEYS AFTER INTOXICATING WITH THALLIUM, LEAD AND ALUMINIUM CHLORIDES	135
<i>Pishak V.P., Khodorovska A.A., Fedoniuk L.Ya., Penteleichuk N.P.</i> THE MORPHOFUNCTIONAL CONDITION OF THE THYROID GLAND UNDER STRESS – INDUCATION CONDITIONS AGAINST A BACKGROUND OF MELATONIN ADMINISTRATION DURING DIFFERENT PERIODS OF A 24-HOUR PERIOD	137
<i>Pishak O.V., Arych H.I.</i> CIRCADIAN RHYTHMS OF THE BLOOD PRO- AND ANTIOXIDANT SYSTEMS IN PATIENTS WITH GOUT DURING AN EXACERBATION PERIOD	140
<i>Plekhova E.I., Turchina S.I.</i> METHODS OF CORRECTING MELATONIN PRODUCING ACTIVITY IN ADOLESCENTS WITH DIFFERENT ENDOCRINE PATHOLOGY	143
<i>Ponomarenko O.A., Mosiichuk L.M., Simonova O.V., Demeshkina L.V., Bocharov G.I., Yarosh V.M.</i> PECULIARITIES OF GASTRIC SECRETORY FUNCTION IN PATIENTS WITH NONEROSIVE AND EROSIIVE GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	146
<i>Sierkova V.K., Movchan G.O.</i> RESULTS OF CHRONOTHERAPY OF PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION OF STAGE II WITH SPIRAPRIL AND AMLODIPIN IN THE OUTPATIENT SETTING	148

Silina T.N., Silina N.K., Skachkova N.O., Suleimanov E.R. MONITORING OF MORPHOFUNCTIONAL CHANGES IN THE UTERINE TUBES IN WOMEN OF MATURE AGE.....	151
Smetaniuk O.I., Pishak V.P. SEASONAL DYNAMICS OF THE LEAD CONTENT IN MEDICINAL PLANTS OF CHERNIVTSI REGION	153
Smirnov S.N., Smirnova M.P. THE ROLE OF SYMPATHECTOMY OF IMPAIRED PROCESSES OF SYNCHRONIZING THE MOVEMENT OF EPITHELIAL CELLS WITHIN THE MITOTIC CYCLE.....	155
Somova E.V., Zhukova T.V. THE EFFECT OF MELATONIN ON FREE RADICAL OXIDATION PROCESSES IN THE REPRODUCTIVE ORGANS OF FEMALE RATS EXPOSED TO STRESS	158
Stepanchuk V.V. CHRONORHYTHMOLOGIC STRUCTURE OF THE EXCRETORY RENAL FUNCTION DURING MOON'S CYCLE UNDER CONDITIONS OF CHANGES OF THE PHYSIOLOGICAL PINEAL GLAND STATE	162
Sukhina O.M., Svyarenko A.V., Radzshevs'ka Ye.B. THE RESULTS OF NEOADJUVANT CHRONOMODULATED RADIOCHEMOTHERAPY OF RESECTABLE RECTAL CANCER FORMS.....	165
Syvolap V.D., Nazarenko E.V. THE EFFECT OF TRIMETAZIDINE ON HEART RATE VARIABILITY IN PATIENTS WITH Q MYOCARDIAL INFARCTION COMBINED WITH IRON DEFICIENCY ANEMIA	168
Tashchuk V.K., Turubarova-Leunova N.A., Ivanchuk P.R., Vovchok T.S. MYOCARDIAL FUNCTIONAL CONDITION IN PATIENTS WITH ACUTE INFARCTION AND ARTERIAL HYPERTENSION: A CORRELATION OF THE CIRCADIAN RHYTHM OF BLOOD PRESSURE WITH TYPES OF HEMODYNAMICS.....	171
Tashchuk V.K., Ilashchuk T.O. CHRONOBIOLOGIC ASPECTS OF THE DEVELOPMENT OF ACUTE CARDIAC INSUFFICIENCY AGAINST A BACKGROUND OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION: MOTIVATION OF LETHALITY	174
Tashchuk I.V., Seniutovych R.V. INFLUENCE OF PERMANENT DARKNESS ON THE ACTIVITY OF RESIDUAL MACROPHAGES IN MICE WITH MAMMARY ADENOCARCINOMA.....	176
Tashchuk I.V., Seniutovych R.V. NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY WITH MELATONIN IN THE TREATMENT OF LOCALLY-ADVANCED BREAST CANCER ..	178
Tkachuk O.V., Pishak V.P., Myslyts'ky V.F., Tkachuk S.S. THE ROLE OF MELATONIN IN REALIZING THE INFLUENCE OF GESTATION STRESS ON SOME NEUROENDOCRINE PARAMETERS OF MALE-POSTERITY.....	182
Tiuieva N.V. THE RESULTS OF USING CHRONOCORRECTION IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED CERVICAL CARCINOMA UNDERGOING COMBINED RADIATION THERAPY AGAINST A BACKGROUND OF CYTOSTATIC DRUGS	184
Fominova N.V. <i>the importance of human</i> BIORHYTHMS IN ETHIOLOGY, TREATMENT AND PROGNOSTICATING THE COURSE OF ISCHEMIC STROKE.....	187
Chrystych T.M., Teleki Ya.M. THE PECULIARITIES OF LIPID PEROXIDATION CHRONORHYTHM IN PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS COMBINED WITH CHRONIC BRONCHITIS.....	190
Chibisov S.M., Strelkov D.Q., Halberg F. DIAGNOSTIC VALUE OF LONG-TERM MONITORING OF BLOOD PRESSURE IN A DIVERSE SITUATIONAL SETTING	191
Shumko N.M., Pishak V.P., Vepriuk Yu.M., Shumko B.I. THE ACTION OF EXOGENOUS MELATONIN ON EXCRETORY RENAL FUNCTION UNDER CONDITIONS OF IMMOBILIZING STRESS.....	192
Shumko N.M., Chernovska N.V., Vepriuk Yu.M., Lomakina Yu.V. SPECIFIC CHARACTERISTICS OF CHRONORHYTHMICAL CHANGES OF THE RENAL FUNCTIONS UNDER CONDITIONS OF PINEAL GLAND HYPERFUNCTION.....	195

<i>Yakimenko O.O., Tymchenko G.A., Kravchuk O.Ye.</i> SEASONAL VARIATIONS OF IMMUNE STATUS IN PATIENTS WITH RHEUMATISM COMBINED WITH ISHEMIC HEART DISEASE AND THEIR COMBINATION.....	199
<i>Yasins'ka O.V.</i> THE EFFECT OF HYPOBARIC HYPOXIA ON THE ADRENAL FUNCTION OF SEXUALLY IMMATURE ALBINO RATS UNDER A VARYING DURATION OF THE FOTOPERIOD	201
<i>Asanov E.O., Pissaruk A.V., Chebotariiev N.D.</i> CIRCADIAN RHYTHMS OF AUTONOMIC ACTIVITY IN ELDERLY PEOPLE: INFLUENCE OF HYPOXIC TRAININGS	204

ORIGINAL RESEARCHES

<i>Biriucova S.V., Diachenco V.F., Yagniuk Yu.A., Mariushchenko A.M., Piatacov A.V., Yagniuk A.I., Bacumenko A.V.</i> THE STUDY OF A CONNECTION OF THE BILE MICROBIAL COMPOSITION WITH THE CHARACTER OF THE POSTOPERATIVE PERIOD COURSE IN PATIENTS WITH SURGICAL PATHOLOGY OF THE BILIARY TRACTS	207
<i>Bolshakova G.M., Biriukova S.V., Lisova I.G.</i> THE VALUE OF THE PARAMETERS OF NONSPECIFIC IMMUNE DEFENCE SYSTEM IN THE DEVELOPMENT OF SIALOADENITES	210
<i>Herasyimenko O.A., Servets'kyi K.L., Napkhaniuk V.K.</i> THE ACTIVITY OF ANTIOXIDANT ENZYMES IN ERYTHROCYTES AND LIVER OF MALE AND FEMALE RATS BORN TO ALCOHOLIZED PARENTS	213
<i>Zhuravliova L.V.</i> CORRELATION BETWEEN DISTURBANCES OF THE LIVER FUNCTIONAL STATE AND DEVELOPMENT OF ATHEROGENIC DYSLIPOPROTEIDEMIA IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENTION.....	216
<i>Kitsera N.I., Hnateiko O.Z., Gontsa A.O., Bobita V.Yu., Maksiiian O.I.</i> MONITORING OF MALIGNANT TUMORS AMONG PERSONS OF YOUNG AGE IN THE DISTRICTS OF THE CHERNIVTSI REGION AND THE CITY OF CERNIVTSI FROM 1997 THROUGH 2004.....	218
<i>Kostins'kyi I.Yu., Khananaiev L.I., Honchar V.G., Romanchuk V.R., Yurkevych Ye.M., Diakiv B.P., Mytsak M.Y.</i> A COMPARATIVE CHARACTERISTIC OF A CYTOMORPHOLOGIC AND ENDOSCOPIC STUDY IN PEPTIC ULCER BASED ON THE FINDINGS OF THE IVANO-FRANKIVS'K REGIONAL ONCOLOGIC CENTRE OVER A 10- YEAR PERIOD (1992-2001)	222
<i>Mironov V.Yu., Servetsky K.L., Nikitin Ye.V., Pyasetsky B.N., Chaban T.V., Andreieva N.V.</i> SOME ASPECTS OF PATHOGENESIS AND PATHOGENETIC THERAPY OF CHRONIC VIRAL HEPATITES	226
<i>Moskaliuk V.D., Andreichyn M.A.</i> DYNAMICS OF CELL-MEDIATED IMMUNITY PARAMETERS IN PATIENTS WITH ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS OF UNSPECIFIED ETHIOLOGY UNDER THE INFLUENCE OF DIFFERENT MODES OF TREATMENT	229
<i>Sashchuk M.M., Tkachuk S.S., Myslytskyi V.F.</i> EXPERIMENTAL SUBSTANTIATION OF THE EFFECTS OF INCOMPLETE GLOBAL BRAIN ISCHEMIA ON THE FUNCTIONAL CONDITION OF CATECHOLAMINE-CONTAINING STRUCTURES OF THE THYMUS AND ITS CORRECTION WITH EMOXIPIN IN MALE RATS OF VARIOUS AGE.....	232
<i>Semchyshyn M.G.</i> ENCEPHALOPATHIES OF UNSPECIFIED ETHIOLOGY IN GESTOSES OF SECOND HALF OF PREGNACY.....	234
<i>Chaban T.V.</i> IMPORTANCE OF CYTOKINES IN PATHOGENESIS AND TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS C.....	237

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS OF THE JOURNAL "BUKOVINIAN MEDICAL HERALD".....	240
--	-----