

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ

МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

BUKOVINA STATE MEDICAL UNIVERSITY

KLINICHNA TA

CLINICAL & EXPERIMENTAL

EKSPERIMENTAL'NA

PATHOLOGY

PATOLOGIYA

T. XI. №4 (42), 2012

**Щоквартальний український
науково-медичний журнал.
Заснований у квітні 2002 року**

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

Засновник і видавець: Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Головний редактор

Т. М. Бойчук

Перший заступник головного редактора

В. Ф. Мислицький

Відповідальні секретарі:

С. Є. Дейнека

О. С. Хухліна

Секретар

Г. М. Лапа

Наукові редактори випуску:

д.мед.н., проф. О. К. Колоскова

д.мед.н., проф. І. Ф. Мещишен

д.мед.н., проф. Т. В. Сорокман

Редакційна колегія:

Власик Л. І.

Денисенко О. І.

Іващук О. І.

Ілащук Т. О.

Колоскова О. К.

Коновчук В. М.

Костишин С. С.

Марченко М. М.

Мещишен І. Ф.

Полянський І. Ю.

Руденко С. С.

Сидорчук І. Й.

Сорокман Т. В.

Адреса редакції: 58002, Чернівці, пл. Театральна, 2, видавничий відділ БДМУ.

Тел./факс: (0372) 553754. **E-mail:** vfmyslickij@rambler.ru

Повнотекстова версія журналу представлена на сайті <http://www.bsmu.edu.ua/KEP>

Електронні копії опублікованих статей передаються до **Національної бібліотеки**

ім. В.В.Вернадського для вільного доступу в режимі on-line.

Реферати статей публікуються в "**Українському реферативному журналі**", серія "Медицина".

Редакційна рада:

проф. А. В. Абрамов (Запоріжжя, Україна); акад. РАН, проф. І. Г. Акмаєв (Москва, Російська Федерація); проф. Е. М. Алієва (Баку, Азербайджан); проф. А. І. Березнякова (Харків, Україна); проф. В. В. Братусь (Київ, Україна); чл.-кор. НАН України, проф. Г. В. Донченко (Київ, Україна); проф. Т. М. Досаєв (Алмати, Республіка Казахстан); чл.-кор. НАН України, проф. В. М. Єльський (Донецьк, Україна); проф. Н. К. Казимірко (Луганськ, Україна); проф. І. М. Катеренюк (Кишинів, Республіка Молдова); проф. Л. Я. Ковальчук (Тернопіль, Україна); проф. Ю. М. Колесник (Запоріжжя, Україна); проф. М. В. Кришталь (Київ, Україна); проф. А. В. Кубишкін (Сімферополь, Україна); чл.-кор. АМН України, проф. В. А. Міхньов (Київ, Україна); акад. НАН України, проф. О. О. Мойбенко (Київ, Україна); акад. АМН, чл.-кор. НАН України О. Г. Резніков (Київ, Україна); чл.-кор. НАН України, проф. В. Ф. Сагач (Київ, Україна); чл.-кор. НАН України, проф. Р. С. Стойка (Львів, Україна); проф. В. В. Чоп'як (Львів, Україна); проф. В. О. Шидловський (Тернопіль, Україна); проф. В. О. Шумаков (Київ, Україна).

Згідно постанови Президії ВАК України (№1-05/4 від 14.10.2009 р.) журнал "Клінічна та експериментальна патологія" віднесено до таких, де можуть публікуватися основні результати докторських та кандидатських дисертацій із медицини та біології

Рекомендовано Вченою радою Буковинського державного медичного університету (протокол №2 від 25.10.2012 р.)

Матеріали друкуються українською, російською та англійською мовами

Комп'ютерний набір і верстка -
А. В. Череватенко

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

Наукове редагування - редакції

Редагування англійського тексту -
Г. М. Лапи
Коректор - О. Р. Сенчик

ISSN 1727-4338

© "Клінічна та експериментальна патологія" (Клін. та експерим. патол.), 2012
© "Клиническая и экспериментальная патология" (Клин. и эксперим. патол.), 2012

© **Clinical and experimental pathology** (Clin. and experim. pathol.), 2012
Founded in 2002
Publishing four issues a year

Журнал "Клінічна та експериментальна патологія"

Мета і завдання журналу

Журнал "Клінічна та експериментальна патологія" є виданням Буковинського державного медичного університету. Часопис створений для висвітлення актуальних питань етіології, патогенезу, особливостей перебігу, профілактики та лікування захворювань, результатів експериментальних досліджень, раціональної терапії поширених та соціально значущих захворювань, стандартизації в охороні здоров'я, що поєднує інтереси різних спеціалістів як теоретичних так і клінічних дисциплін. Отже, журнал розрахований на широку аудиторію фахівців.

Зміст журналу складається з основних профільних рубрик, які куруються відповідальними спеціалістами - членами редакційної ради:

- оригінальні дослідження
- доказова медицина
- методологічні аспекти медичної науки
- інформаційні технології в медицині
- клінічна фармація
- медична стандартизація
- клінічна економіка, економіка в охороні здоров'я
- медична освіта
- медична термінологія
- реформи в охороні здоров'я

Редакція журналу приймає до друку:

- передові статті
- статті на замовлення
- оригінальні статті
- лекції
- оглядові статті
- стислі повідомлення
- випадки з лікарської практики
- матеріали конгресів, з'їздів, конференцій
- рецензії на підручники, посібники, монографії та довідники
- листи до редакції

Підготовка та подання рукописів статей.

Статті подаються українською, російською або англійською мовами і оформляються згідно "Єдиних вимог до оформлення статей".



Вельмишановні колеги!

Рік, який минає, був прихильним і доброзичливим до нас, про що свідчать вагомі надбання в багатьох сферах життя і діяльності нашого університету.

Стовідсотково виконаний план набору, успішно йде підготовка висококваліфікованих молодих спеціалістів, міцніє і осучаснюється навчальна база, прогресує творчий потенціал, свідченням якого є зростаючі кількість і якість дисертаційних робіт, монографій, підручників, посібників, наукових часописів. Визнанням високого рейтингу на науковій царині є значна кількість наукових форумів із міжнародною участю, що проводилися в нашому університеті.

Усі наші здобутки - це результат самовідданої, наполегливої, творчої праці всього колективу університету, за що висловлюю всім, щирі подяку.

Зичу міцного здоров'я, щастя, радощів, добробуту, подальших творчих звершень на благо нашої рідної незалежної України.

***З НОВИМ РОКОМ І РІЗДВОМ
ХРИСТІОВИМ!***

***З глибокою повагою
головний редактор,
ректор університету
Т. М. Бойчук***

УДК 616.33-002-07:579.835.12

А. А. Авраменко
И. Н. Шухтина

Одесский национальный медицинский университет

ДОСТОВЕРНОСТЬ ТЕСТОВ ПО ВЫЯВЛЕНИЮ ХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ХЕЛИКОБАКТЕРИОЗОМ

Ключевые слова: хеликобактерная инфекция, уреазный тест, микроскопирование мазков-отпечатков, антитела к НР-инфекции.

Резюме. Проведена сравнительная характеристика достоверности трех тестов по выявлению хеликобактерной инфекции у 64 больных хроническим хеликобактериозом: уреазного теста, микроскопирования окрашенных мазков-отпечатков и определения антител к хеликобактерной инфекции с помощью ИФА. Выяснено, что из всех тестов наиболее достоверным является микроскопирование окрашенных мазков-отпечатков.

Введение

Своевременное и достоверное выявление хеликобактерной инфекции (НР) имеет большое значение для правильной постановки диагноза и выбора схемы лечения [1]. Для диагностики НР-инфекции наиболее доступными являются уреазный тест, микроскопирование окрашенных мазков-отпечатков и определение антител к НР при использовании иммуноферментного анализа (ИФА) [1]. Однако в доступной нам литературе отсутствуют данные о сравнительной характеристике этих тестов в плане их достоверности, что и стало поводом для наших исследований.

Цель исследования

Изучить степень достоверности трех тестов по выявлению хеликобактерной инфекции у больных хроническим хеликобактериозом: уреазного теста, микроскопирования окрашенных мазков-отпечатков и определения антител к хеликобактерной инфекции по ИФА.

Материал и методы

Проведена сравнительная характеристика достоверности выявления НР-инфекции по трём методам: уреазному тесту, микроскопированию окрашенных мазков-отпечатков и определению антител в крови к НР с помощью ИФА по данным, полученным при комплексном обследовании 64 больных хроническим хеликобактериозом, из которых было сформировано 3 группы: 1-я группа - 19 (29,7%) пациентов, у которых были выявлены внутриклеточные «депо», образовавшиеся после применения ингибиторов протонной помпы (ИПП); 2-я группа - 16 (25%) пациентов, у которых были выявлены внутриклеточные «депо», образовавшиеся после длительно-

го (не менее 3-х месяцев) стресса; 3-я группа - 29 (45,3%) пациентов, у которых «депо» выявлены не были. Возраст пациентов колебался от 18 до 64-х лет (средний возраст составил $41,5 \pm 0,24$ года); лиц мужского пола было 41 (64,1%), женского - 23 (35,9%).

Комплексное обследование включало: проведение пошаговой рН-метрии по методике Чернобрового В.Н. [3], эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) по общепринятой методике [4], двойное тестирование на НР - инфекцию (уреазный тест и микроскопирование окрашенных по Гимза мазков – отпечатков), биопсийный материал для которого брался во время проведения эндоскопического осмотра из четырех топографических зон: из средней трети антрального отдела и тела желудка по большой и по малой кривизне по разработанной нами методике [3]; гистологические исследования слизистой желудка тех же зон по общепринятой методике с учётом последних классификаций [4], а также определение антител к НР методом ИФА по общепринятой методике [1].

Последовательность обследования: сначала проводилась рН-метрия, а после – ЭГДС с заборо́м биопсийного материала для проведения тестирования на НР и гистологических исследований слизистой желудка. Исследование проводилось утром, натощак, через 12-14 часов после последнего приёма пищи. Определение антител в крови к НР методом ИФА проводилось на базе биохимической лаборатории «БИОМЕД» (г. Николаев).

Обсуждение результатов исследования

При проведении рН-метрии были выявлены все уровни кислотности, кроме анацидности: гиперацидность выраженная выявлена у 7-е (10,9%),

гиперацидность умеренная – у 11-и (17,2%), нормацидность - у 23-х (35,9%), гипоацидность умеренная – у 13-и (20,4%), гипоацидность выраженная – у 10-и (15,6%) больных.

При проведении ЭГДС и анализе данных гистологических исследований у всех больных было подтверждено наличие хронического гастрита как в активной, так и в неактивной стадии разной степени выраженности. При анализе эндоскопической картины у 12-и (18,8%) пациентов была выявлена язвенная болезнь луковицы двенадцатиперстной кишки, у 18-и пациентов (28,1%) имелись проявления перенесенных в прошлом язв в виде рубцовой деформации разной степени выраженности.

При тестировании на НР хеликобактерная инфекция была выявлена в 100% случаев при степени обсеменения от (+) до (+ + +) как в активной, так и в неактивной форме (кокки I и II типа) Данные по частоте выявления НР-инфекции по трём тестам у пациентов 1-й группы представлены в таблице 1.

При анализе полученных данных было выяснено, что у пациентов данной группы 100% результат выявления НР связан с микроскопированием мазков-отпечатков по малой кривизне, где концентрируется инфекция после применения ингибиторов протонной помпы. Уреазный тест максимально был достоверен только в теле по большой кривизне при наличии активных форм и неактивных форм в виде кокков I типа, которые обладают слабой уреазной активностью.

При наличии в 40 случаях из 76 (52,6 %) неактивных форм в виде кокков I I типа, которые лишены уреазной активности, а также в 14-и случаях из 76 (18,4 %) – при полном нахождении бактерий в клетках («депо» с полной блокацией) уреазный тест был ложноотрицательным.

Уровень антител в крови к НР у пациентов с положительным результатом колебался от 35,2 до 143 ЕІU. Отрицательные результаты были во всех случаях ложноотрицательными, что было связано: в 2-х случаях - с наличием на слизистой желудка только коккообразных форм II типа; в 5-ти – с наличием на слизистой желудка коккообразных форм II типа в сочетании с внутриклеточным «депо» НР с полной блокацией; в 1-ом – только с наличием внутриклеточного «депо» НР с полной блокацией.

Данные по частоте выявления НР-инфекции по трём тестам у пациентов 2-ой группы представлены в таблице 2.

При анализе полученных данных было выяснено, что у пациентов данной группы 100% результат выявления НР связан с уреазным тестом

и микроскопированием мазков-отпечатков по большой кривизне, где максимально концентрируется НР-инфекция в активной форме после длительного психоэмоционального напряжения. Уреазный тест был ложноотрицательным только в одном случае (6,2 %) – при полном нахождении бактерий в клетках («депо» с полной блокацией).

Уровень антител к НР колебался от 41,3 до 210 ЕІU и в 100% случаев был положителен из-за наличия большой массы бактерий в активной форме на слизистой желудка у пациентов данной группы.

Данные по частоте выявления НР-инфекции по трём тестам у пациентов 3-ой группы представлены в таблице 3.

При анализе полученных данных выяснено, что у пациентов данной группы максимальный результат выявления НР – 28 случаев (96,6%) при 1 случае (3,4%) полного отсутствия инфекции в какой-либо форме - связан с микроскопированием мазков-отпечатков в теле желудка по малой кривизне, где максимально концентрируется инфекция как в активной форме (14 случаев (48,3%), так и в неактивной форме (14 случаев (48,3%); по большой кривизне в 13 –ти случаях (44,8%) инфекция выявлялась в активной форме, в 12 случаях (41,4%) - в неактивной при полном отсутствии в 4 случаях (13,8%) . Уреазный тест был ложноотрицательным в 2 случаях (6,9 %) по большой кривизне и в 2 случаях (6,9%) по малой кривизне антрального отдела; в 10 случаях (34,5%) по большой кривизне и в 12 случаях (41,4%) по малой кривизне тела желудка и был связан с наличием в этих зонах коккообразных форм НР второго типа.

Уровень антител к НР у пациентов с положительным результатом колебался от 45 до 229 ЕІU. Отрицательные результаты во всех случаях были ложноотрицательными, что было связано с наличием у этих больных на слизистой только коккообразных форм НР второго типа.

Данные результаты объяснимы с точки зрения структуры внутриклеточного «депо» НР-инфекции и биохимических свойств неактивных форм хеликобактерной инфекции как I, так и II типа. Наличие преграды между реактивом и НР-инфекцией в виде стенки париетальной клетки делают уреазный тест ложноотрицательным при наличии внутриклеточного «депо» НР-инфекции, независимо от его локализации, а также при наличии на слизистой только неактивных форм НР, которые обладают либо низкой уреазной активностью (кокки I типа), либо она у них полностью отсутствует (кокки II типа) [1]. Сходная картина наблюдается и при тестировании НР методом ИФА: наличие преграды в виде стенки парие-

Таблица 1

Результаты выявления хеликобактерной инфекции по уреазному тесту, микроскопированию мазков-отпечатков и по антителам к НР-инфекции в крови у пациентов 1-й группы (n = 19)

Название теста	Результаты исследований по топографическим зонам желудка							
	Антральный отдел				Тело желудка			
	Положительный		Отрицательный		Положительный		Отрицательный	
	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%
Уреазный тест	а) 6	а) 31,6	а) 13	а) 68,4	а) 7	а) 36,8	а) 12	а) 63,2
	б) 8	б) 42,1	б) 11	б) 57,9	б) 10	б) 52,6	б) 9	б) 47,4
Микроскопирование мазков-отпечатков	а) 8	а) 42,1	а) 11	а) 57,9	а) 17	а) 89,5	а) 2	а) 10,5
	б) 8	б) 42,1	б) 11	б) 57,9	б) 19	б) 100	б) 0	б) 0
Антитела к НР-инфекции	Положительный				Отрицательный			
	Количество		%		Количество		%	
	11		57,9		8		42,1	

Примечание. n – количество исследований, а) большая кривизна, б) малая кривизна

Таблица 2

Результаты выявления хеликобактерной инфекции по уреазному тесту, микроскопированию мазков-отпечатков и по антителам к НР-инфекции в крови у пациентов 2-ой группы (n = 16)

Название теста	Результаты исследований по топографическим зонам желудка							
	Антральный отдел				Тело желудка			
	Положительный		Отрицательный		Положительный		Отрицательный	
	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%
Уреазный тест	а) 14	а) 87,5	а) 2	а) 12,5	а) 16	а) 100	а) 0	а) 0
	б) 14	б) 87,5	б) 2	б) 12,5	б) 15	б) 93,8	б) 1	б) 6,2
Микроскопирование мазков-отпечатков	а) 15	а) 93,8	а) 1	а) 6,2	а) 16	а) 100	а) 0	а) 0
	б) 15	б) 93,8	б) 1	б) 6,2	б) 15	б) 93,8	б) 1	б) 6,2
Антитела к НР-инфекции	Положительный				Отрицательный			
	Количество		%		Количество		%	
	16		100		0		0	

Примечание. n – количество исследований, а) большая кривизна, б) малая кривизна

Таблица 3

Результаты выявления хеликобактерной инфекции по уреазному тесту, микроскопированию мазков-отпечатков и по антителам к НР-инфекции у пациентов 3-й группы (n = 29)

Название теста	Результаты исследований по топографическим зонам желудка							
	Антральный отдел				Тело желудка			
	Положительный		Отрицательный		Положительный		Отрицательный	
	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%
Уреазный тест	а) 15	а) 51,7	а) 14	а) 48,3	а) 14	а) 48,3	а) 15	а) 51,7
	б) 14	б) 48,3	б) 15	б) 51,7	б) 14	б) 48,3	б) 15	б) 51,7
Микроскопирование мазков-отпечатков	а) 17	а) 58,6	а) 12	а) 41,4	а) 25	а) 86,2	а) 4	а) 13,8
	б) 17	б) 58,6	б) 12	б) 41,4	б) 28	б) 96,6	б) 1	б) 3,4
Антитела к НР-инфекции	Положительный				Отрицательный			
	Количество		%		Количество		%	
	13		44,8		16		55,2	

Примечание. n – количество исследований, а) большая кривизна, б) малая кривизна

тальной клетки и низкие антигенные свойства коккообразных форм НР [1] снижают достоверность этого метода, по нашим данным, в среднем до 62%, что делает более приоритетным тестиро-

вание НР путём микроскопирования окрашенных мазков-отпечатков, особенно при контрольных исследованиях.

Выводы

1. Из трёх тестов по выявлению НР-инфекции - уреазного теста, микроскопирования мазков-отпечатков и определения антител к НР наиболее объективным является микроскопирование мазков-отпечатков, достоверность которого достигает 100% в зависимости от зоны тестирования.

Перспективы дальнейших исследований

Проведение сравнительного исследования по достоверности выявления НР-инфекции между методикой микроскопирования мазков-отпечатков и дыхательным тестом.

Литература. 1. Авраменко А. А. Хеликобактериоз / А. А. Авраменко, А. И. Гоженко. – Николаев, «X-press полиграфия», 2007. – 336 с. 2. Патент на корисну модель 17723 Україна, UA МПК А61В1/00 Спосіб діагностики хронічного гастриту типу В, а також виразкової хвороби та раку шлунка, асоційованих з гелікобактерною інфекцією / А.О. Авраменко. - № u 200603422; Заявл. 29.03.06; Опубл. 16.10.06, Бюл. № 10. – 4 с. 3. Чернобровый В.Н. Клиническое применение индикатора кислотности желудка (методические рекомендации) / В.Н. Чернобровый. - Винница, 1991. – С. 3 -12. 4. Ендоскопія травного каналу. Норма, патологія, сучасні класифікації / В. Й. Кімакович, В. І. Нікішаєв, І. М. Тумак [та інш.] / за ред. В. Й. Кімаковича і В. І. Нікішаєва. - Львів: Видавництво Медицина Світу, 2008. – 208 с., іл.

ВИРОГІДНІСТЬ ТЕСТІВ ПО ВИЯВЛЕННЮ ГЕЛІКОБАКТЕРНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕЛІКОБАКТЕРІОЗ

А. О. Авраменко, І. Н. Шухтіна

Резюме. Проведена порівняльна характеристика вірогідності трьох тестів з виявлення гелікобактерної інфекції у 64 хворих на хронічний гелікобактеріоз: уреазного тесту, микроскопування забарвлених мазків-відбитків і визначення антитіл до гелікобактерної інфекції методом ІФА. З'ясовано, що з усіх тестів найбільш вірогідним є микроскопування забарвлених мазків-відбитків.

Ключові слова: гелікобактерна інфекція, уреазний тест, микроскопування мазків-відбитків, антитіла до НР-інфекції.

THE RELIABILITY OF TESTS FOR DETECTING OF HELICOBACTER PYLORI INFECTION IN PATIENTS WITH CHRONIC HELICOBACTERIOSIS

A. A. Avramenko, I. N. Shukhtina

Abstract. A comparative characteristics of the reliability of the three tests to detect *Helicobacter pylori* infection in 64 patients with chronic *Helicobacter pylori* infection: urease test, microscopy of the stained smears and the detection of antibodies to *H. pylori* infection by ELISA method. Microscopy of the stained smears was revealed to be the most reliable of all the tests.

Key words: *Helicobacter pylori*, urease test, microscopy smears, antibodies to HP- infection.

Center for Progressive Medicine and Rehabilitation «Rea + Med»
Department of Human Development MMURoL “Ukraine”
(Nikolaev)

Odessa National Medical University

Clin. and experim. pathol.- 2012.- Vol.11, №4 (40).-P.4-7.

Надійшла до редакції 07.02.2012

Рецензент – проф. О. І. Волошин

© А. А. Авраменко, І. Н. Шухтіна, 2012

УДК 615.217.34:616.127-005.8 - 007.2

Б. А. Аляви
М. М. Мухамедова
Ш. А. Исхаков
М. А. Бабаев

Республиканский Специализированный
Научно-Практический Медицинский
Центр Терапии и Медицинской
Реабилитации, Ташкент, Узбекистан

ВЛИЯНИЕ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ НА РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ МИОКАРДА И ДИСФУНКЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, карведилол, ремоделирование миокарда, иммунновоспалительные реакции, дисфункция эндотелия.

Резюме. Целью исследования было установить влияние бета-адреноблокаторов (БАБ) на ремоделирование миокарда, иммунновоспалительные реакции и дисфункцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). В исследование включены 84 больных ХСН II-IV функционального класса ишемического генеза, рандомизированных в 2 группы. В первую группу включены 43 больных, которые в течение 24 недель применяли карведилол на фоне базисной терапии, во вторую - 41 больной, получавший метопролола тартрат. В работе использованы клиничко-инструментальные (эхокардиография, тест с 6-минутной ходьбой), биохимические и иммуноферментные (ИЛ-1 α и ИЛ-6) показатели: показатели провоспаления сосудистой стенки ФНО- α . Применение обоих БАБ улучшало клиническое состояние и физическую работоспособность пациентов с ХСН. Карведилол более значимо, чем метопролола тартрат, предупреждал ремоделирование миокарда, ингибировал экспрессию провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухолей альфа (ФНО- α), интерлейкинов (ИЛ-1 α , ИЛ-6). Под воздействием карведилола повысилась эндотелий-зависимая вазодилатация сосудов, которая оценивалась путем проведения пробы с реактивной гиперемии плечевой артерии. Карведилол при длительной терапии ХСН оказывает существенное противовоспалительное, антиоксидантное и эндотелийпротективное действие и улучшает гемодинамику.

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается самым тяжелым и прогностически неблагоприятным осложнением заболеваний сердечно-сосудистой системы и прежде всего ишемической болезни сердца (ИБС) [1-3]. В развитии ХСН важная роль принадлежит гиперактивности ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и симпатико-адреналовой систем (САС) [4]. Адренергическая стимуляция вместе с хронической активацией РААС вызывает тахикардию и периферическую вазоконстрикцию, ведет к прогрессирующему ремоделированию миокарда, способствует апоптозу, активирует иммунновоспалительные процессы и экспрессию цитокинов [7]. Оксидативный стресс является одним из звеньев патогенеза ХСН, усиливает симпатические влияния и повышает активность РААС [8,9], вызывает экспрессию провоспалительных цитокинов и

© Б. А. Аляви, М. М. Мухамедова, Ш. А. Исхаков, М. А. Бабаев, 2012

клеток воспаления [10,11], способствует повреждению эндотелия [12]. В последние годы в дополнение к гемодинамической и нейрогуморальной концепциям развития ХСН широкое развитие получили теории цитокиновой активации и иммунного воспаления [4,11], эндотелиальной дисфункции [6], характеризующейся дисбалансом вазодилатирующих, вазоконстрикторных и адгезивных субстанций. Важными аспектами проблемы ХСН являются поиск и разработка новых подходов к лечению с использованием средств, влияющих на процессы ремоделирования миокарда, иммунновоспалительные реакции и функциональное состояние эндотелия. Многочисленные эффекты в-адреноблокаторов (БАБ) стали основанием для их широкого использования при ИБС и ХСН. В проспективных рандомизированных исследованиях (COPERNICUS, CAPRICORN) доказана способность карведилола, осуществляюще-

го α , β_1 и β_2 -адреноблокаду, уменьшать смертность у больных с тяжелой ХСН [11,12]. Эти данные согласуются с результатами исследования MERIT-HF, продемонстрировавшего снижение риска смерти у больных ХСН на фоне терапии метопрололом CR/XL [10]. Европейское исследование карведилола и метопролола тартрата (COMET) выявило превосходство всесторонней β -блокады с использованием карведилола над изолированной β_1 -блокадой у больных ХСН [12]. Результаты многоцентровых исследований свидетельствуют о благотворном влиянии БАБ карведилола и метопролола на течение и прогноз ХСН, однако механизмы их позитивного действия раскрыты недостаточно, не определены их противовоспалительные, антиоксидантные, эндотелий-протективные и гемодинамические эффекты.

Цель исследования

Оценка влияния карведилола и метопролола тартрата на ремоделирование миокарда, иммунновоспалительные реакции и дисфункцию эндотелия у больных ИБС с ХСН.

Материал и методы

В исследование включены 84 мужчины 38-65 ($56,3 \pm 2,4$) лет с ИБС и стабильным течением ХСН II-IV функционального класса (ФК); длительность заболевания - $4,95 \pm 0,93$ лет. Критерии включения: фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) $< 45\%$; стабильное состояние больного в течение > 2 недель на фоне базисной терапии ХСН; письменное информированное согласие. Критериями исключения являлись первичные поражения клапанов сердца; инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия или коронарная реваскуляризация менее чем за 3 мес до исследования; мозговой инсульт; неконтролируемая артериальная гипертония; тяжелые заболевания легких, печени, почек; стандартные противопоказания к назначению БАБ. Больные ХСН были рандомизированы на 2 группы. Первую группу составили 43 пациента, получавшие карведилол, вторую - 41 больной, принимавший метопролола тартрат. Пациенты были сопоставимы по возрасту, этиологии, продолжительности и ФК ХСН, ФВ ЛЖ и базисной терапии (табл. 1). Базисная терапия включала ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), верошпирон, диуретики, дигоксин.

Протокол исследования предусматривал 3 этапа наблюдения: периоды скрининга и рандомизации, титрования дозы и поддерживающей терапии. Длительность 2 последних периодов составила 24 нед. Карведилол назначали в начальной дозе $3,125$ мг 2 раза в сутки. После оценки эффек-

та первой дозы проводилось ступенчатое титрование дозы: 12,5; 25 и 50 мг/сут каждые 2 нед при условии хорошей переносимости предыдущей дозы. Суточная доза карведилола у 11,6% пациентов составила 12,5 мг, у 46,5% - 25 мг и у 41,9% - 50 мг, средняя доза препарата - 34 мг. Метопролол применяли в начальной дозе 6,25 мг 2 раза в сутки с титрованием дозы 25; 50 и 100 мг/сут. Доза метопролола у 7,3% пациентов составила 25 мг/сут; у 48,8% - 50 мг/сут и у 43,9% - 100 мг/сут; средняя доза препарата - 70,1 мг/сут. В динамике лечения учитывали баллы по шкале оценки клинического состояния больных (ШОКС), ФК ХСН, тест с шестиминутной ходьбой (ТШХ), оценивали частоту сердечных сокращений (ЧСС) и уровень систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД). Исследование внутрисердечной гемодинамики проведено методом эхокардиографии с оценкой линейных и объемных показателей, индекса массы миокарда (ИММ) ЛЖ, согласно рекомендациям Американского общества эхокардиографистов. Анализировали структурно-геометрические параметры ремоделирования ЛЖ: индекс сферичности (ИС) в систолу и диастолу; относительную толщину стенки (ОТС); миокардиальный стресс (МС) в систолу [2]. Для оценки иммунновоспалительных реакций исследовали содержание в эритроцитах первичных [3] и вторичных [12] продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), анализировали уровень провоспалительных цитокинов: интерлейкина-1 α (ИЛ-1 α), ИЛ-6, ФНО- α методом твердофазного иммуноферментного анализа. Вазорегулирующую функцию эндотелия оценивали с помощью ультразвука высокого разрешения по эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ Statistica 6.0 for Windows. При анализе материала рассчитывали средние величины (М), их стандартные ошибки (m) и стандартные отклонения с доверительной вероятностью 95%. Достоверность различий средних величин оценивали по критерию Стьюдента (t). Результаты считали достоверными при $p > 0,05$.

Обсуждение результатов исследования

Длительное применение БАБ (в течение 24 нед) способствовало улучшению клинического состояния и физической работоспособности пациентов с ХСН. Согласно ШОКС, количество баллов в группе больных, получавших карведилол, снизилось в 2,5 раза, а на фоне метопролола - в 1,5 раза по сравнению с исходными данными

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

Показатель	Карведилол	Метопролол
Количество больных	43	41
Возраст, годы	55,7±2,17	56,9±3,21
ФК ХСН	2,92±0,35	2,88±0,52
Длительность ХСН, годы	5,1±1,2	4,8±0,9
Q-инфаркт миокарда в анамнезе	43 (100%)	41 (100%)
ФК стенокардии	2,5±0,28	2,3±0,33
ТШХ	248,4±20,15	255,2±16,73
ФВ ЛЖ %	36,3±3,33	37,8±4,12
Терапия ХСН		
Ингибиторы АПФ	43 (100%)	41 (100%)
Диуретики	40 (93%)	38 (92,7%)
Верошпирон	41 (95,3%)	40 (97,6%)
Дигоксин	15 (34,9%)	14 (34,15%)

Таблица 2

Влияние БАБ на клиническое состояние больных и показатели ремоделирования миокарда у больных ИБС с ХСН (M±m)

Показатель	Карведилол (n=43)		Метопролол (n=41)	
	исходно	через 24 нед	исходно	через 24 нед
ШОКС	8,3±0,84	3,3±0,68*	8,1±0,72	5,5±0,64*
Результат ТШХ, м	248,4±20,15	358,2 ± 16,17*	255,2±16,73	315,2 ± 21,13*
САД, мм рт.ст.	137,6±8,41	110,3 ± 10,12*	135,4±11,02	109,3±7,60*
ДАД, мм рт.ст.	84,9±7,72	75,1±6,33	83,9±8,24	76,2±7,38
ЧСС, уд/мин	92,8±6,42	73,6 ± 5,80*	94,3±7,12	74,2±6,41*
КДОИ, мл/м2	90,1±4,46	77,2 ± 3,35*	89,0±5,31	81,4±4,02
КСОИ, мл/м2	56,2±4,01	46,4±2,72*	55,7±4,62	49,6±3,84
ИММ, г/м2	172,4±8,23	149,4±7,08*	170,9±9,18	160,1±8,36
ФВ %	36,3±3,33	43,4±2,66*	37,8±4,12	41,3±3,71
ОТС	0,35±0,02	0,38±0,03	0,35±0,02	0,36±0,03
ИС	0,72±0,02	0,70±0,02	0,71±0,02	0,70±0,02
МС, дин/см2	174,3 ± 10,25	143,1±9,04*	173,6 ± 10,46	162,2±8,02

Примечание. Достоверность различий с исходными данными при $p < 0,05$

Таблица 3

Влияние БАБ на уровень провоспалительных цитокинов у больных ИБС с ХСН (M±m)

Показатель	Карведилол (n=43)		Метопролол (n=41)	
	исходно	через 24 нед	исходно	через 24 нед
ИЛ-1 α , пг/ил	84,0 ± 5,81	68,1 ± 3,95*	79,0±4,51	71,0 ± 3,85
ИЛ-6, пг/мл	76,9 ± 5,90	61,7±4,32*	80,1±6,01	73,4±5,24
ФНО- α , пг/мл	62,7 ± 3,99	48,8 ± 2,2*	60,5±4,27	55,6 ± 3,43

Примечание. * - достоверность различий с исходными данными при $p < 0,05$

(табл. 2). Дистанция 6-минутной ходьбы при длительном приеме карведилола увеличилась на 44,2%, а при использовании метопролола - на 23,5% ($p < 0,05$). На фоне длительного приема БАБ отмечено значимое снижение САД и ЧСС и тенденция к уменьшению ДАД. Позитивное влияние БАБ на клиническое течение ХСН сопровождалось снижением ФК и улучшением функционального состояния ЛЖ. Наиболее существенные гемодинамические эффекты достигнуты при длительном применении карведилола: значимо уменьшились параметры конечного диастолического (КДОИ) и систолического объемов (КСОИ), ин-

дексированных к площади поверхности тела, и ИММ ЛЖ (14,4; 17,5; 13,4%; $p < 0,05$). Одновременно у пациентов, получавших карведилол, отмечено повышение ФВ и снижение МС ЛЖ (19,5; 17,9%; $p < 0,05$) и тенденция к сохранению более выгодной, эллипсоидной формы ЛЖ. У пациентов, получавших метопролол, зарегистрирована лишь тенденция к изменению показателей внутрисердечной гемодинамики.

Карведилол при длительном приеме не только вызывал благоприятные клинико-гемодинамические сдвиги, но и способствовал ингибированию исходной гиперэкспрессии цитокинов (табл. 3).

Уровень ИЛ-1 α снизился на 18,9%, ИЛ-6 - на 19,8%, а ФНО- α - на 22,2%, однако их значения не достигли контрольных величин.

Побочные эффекты БАБ (брадикардия (ЧСС < 50 в мин), гипотония (САД < 90 мм рт.ст.), усугубление признаков сердечной недостаточности, слабость и сонливость) отмечены у 4,6% пациентов, получавших карведилол, и 9,7% больных, получавших метопролол. В начале лечения у 2 больных, получавших метопролол, наблюдалось кратковременное усугубление ХСН, купированное дополнительным применением диуретиков и снижением дозы препарата. При брадикардии и гипотонии снижали темпы титрования и дозы БАБ до стабилизации состояния. Ощущения слабости и сонливости были преходящими и не требовали изменения дозы БАБ. Ни в одном случае не потребовалось отмены БАБ. Деадаптивное ремоделирование миокарда с увеличением объемов и ИММ ЛЖ, развивающееся на фоне нарушений сократительной функции, дилатации и сферификации ЛЖ, играет важную роль в формировании клинического течения и исхода ХСН, а длительное применение БАБ в сочетании с ИАПФ может замедлить процесс ремоделирования ЛЖ и способствовать его регрессу, улучшая прогноз и предотвращая прогрессирование заболевания [8-12]. В исследовании CARMEN установлено, что у пациентов с ХСН, получавших карведилол в комбинации с эналаприлом или в виде монотерапии, происходило обратное развитие ремоделирования ЛЖ [23].

В нашей работе длительное применение карведилола на фоне базисной терапии ХСН более существенно, чем метопролол тартрат, влияло на процессы деадаптивного ремоделирования миокарда, способствуя значимому снижению КДО и КСО, ИММ ЛЖ, повышению ФВ и снижению МС ЛЖ. Полученные результаты соответствуют данным ряда клинических работ, в которых показано более значимое влияние карведилола на ФВ ЛЖ по сравнению с метопрололом [9], а также согласуются с данными экспериментальных исследований, в которых установлено, что карведилол превосходил метопролол в способности ограничивать постинфарктное ремоделирование ЛЖ за счет кардиопротективного действия на ишемизированный, но жизнеспособный миокард [5]. Следует полагать, что более выраженные кардиопротективные эффекты карведилола смогли обеспечить его преимущество в снижении смертности у больных ХСН по сравнению с метопрололом тартратом в исследовании COMET [11].

Прогрессирование ХСН ассоциируется с активацией провоспалительных цитокинов и эксп-

рессией молекул межклеточной адгезии, с повышенной генерацией свободных радикалов и инициацией оксидативного стресса, оказывающих кардиодепрессивное действие и индуцирующих процессы деадаптивного ремоделирования миокарда [8-12]. В данной работе установлено, что карведилол при длительном приеме, наряду с клинико-гемодинамическими эффектами, оказывал существенное влияние на экспрессию провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-6. Полученные результаты согласуются с данными литературы, указывающими на модулирующее воздействие карведилола на активацию цитокинов и течение ХСН [10].

Таким образом, использование карведилола на фоне базисной терапии улучшает клиническое состояние больных ИБС с ХСН, повышает толерантность к физической нагрузке и замедляет процессы деадаптивного ремоделирования, ингибирует иммуновоспалительные реакции и благоприятно влияет на функциональное состояние эндотелия. Полученные результаты, по-видимому, связаны с уникальными свойствами карведилола, осуществляющего всестороннюю блокаду α , β 1 и β 2-адренорецепторов. Его преимущество объясняется и тем, что карведилол обладает дополнительными свойствами - антиоксидантной, антипролиферативной, антиапоптотической, противовоспалительной и эндотелийпротективной активностью [10,11].

Вывод

Длительное применение БАБ улучшает клиническое состояние и повышает физическую работоспособность пациентов с ХСН. Карведилол более значимо, чем метопролол тартрат, влияет на процессы деадаптивного ремоделирования миокарда, ингибирует экспрессию провоспалительных цитокинов и подавляет интенсивность ПОЛ. Карведилол при длительной терапии ХСН оказывает существенное гемодинамическое, противовоспалительное, антиоксидантное и эндотелийпротективное действие, которое более значимо, чем действие метопролола тартрата.

Перспективы дальнейших исследований

Будет продолжено исследование в избранном направлении.

Литература. 1. Беленков Ю.Н. ИБС как основная причина сердечной недостаточности. / Ю.Н. Беленков // Сердечная недостаточность. -2004. - №5(2). - С. 77-8. 2. Ланкин В.З Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. / В.З. Ланкин, А.К. Тихаз, Ю.Н. Беленков // Кардиология. -2000. - №40(7). -С. 48-61. 3. Relation between gender, etiology and survival in patients with symptomatic heart failure / K/FJr Adams, S/K. Dunlap, C.A. Sueta. [et al.] // J Am Coll Cardiol - 1996. - Vol. 28, №7. - P. 781 -788. 4. Cleland J.G. The heart failure epidemic: exactly

how big is it? / J.G. Cleland, A. Khand, A. Clark // Eur. Heart J. – 2001. – Vol. 22, №8. – P. 623-626. 5. Patten R.D., Ventricular remodeling and its prevention in the treatment of heart failure / R.D. Patten, J.E. Udelson, M.A. Konstam // Curr. Opin. Cardiol. – 1998. – Vol. 13, №3 – P. 162-167. 6. Norepinephrine stimulates apoptosis in adult rat ventricular myocytes by activation of the beta-adrenergic pathways. / C Communal, K Singh, D.R. Pimentel, W.S. Colucci // Circulation. – 1988. – Vol. 98, №13. – P. 329-34. 7. Mann D.L. Basic mechanisms in congestive heart failure. Recognizing the role of proinflammatory cytokines. / D.L. Mann, J.B. Young // Chest. – 1999. – Vol. 105, №3 – P. 897-904. 8. The neuroendocrine and sympathetic nervous system in congestive heart failure / R. Ferrari, C. Ceconi, S. Curello, O. Visioli // Eur. Heart. J. – 1998. – Vol. 19 – P. 45-51. 9. Oskarsson H.J. Oxidation stress produced by angiotensin too. Implications for hypertension and vascular injury. / H.J. Oskarsson, D.D. Heistad // Circulation. – 1997. – Vol. 95, №3 – P. 557-559. 10. Expression and functional significance of tumor necrosis factor receptors in human myocardium. / G. Torre-Amione, S. Karadia, J. Lee [et al.] // Circulation. – 1995. Harrison D.G. Vol. 92, №6 Harrison D.G. – P. 1487-1493. 11. Free radicals and the heart. / N. Kaul, N. Siveski-Iliskovic, M Hill [et al.] // J. Pharmacol. Toxicol. Methods. – 1993. – Vol. 30, №2. – P. 55-67. 12. Harrison D.G. Endothelial function and oxidant stress. / D.G. Harrison // Clin. Cardiol. – 1997. – Vol. 20 №11-P. 1-7.

**ВПЛИВ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРІВ НА
РЕМОДЕЛЮВАННЯ МІОКАРДА І ДИСФУНКЦІЮ
ЕНДОТЕЛІЮ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ
СЕРЦЯ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ
НЕДОСТАТНІСТЮ**

Б.А.Аляві, М.М.Мухамедова, Ш.А.Ісханов, М.А.Бабаєв

Резюме. Наведені результати вивчення застосування бета-адреноблокаторів у хворих на ішемічну хворобу серця з хронічною серцевою недостатністю. Установлено, що корведилол більш суттєво ніж метопрололу тар трат, попереджував ремоделювання міокарда, інгібував експресію прозапальних цитокінів (ФНП- α , ІЛ-1 α , ІЛ-6).

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, корведилол, ремоделювання міокарду, імунозапальні реакції, дисфункція ендотелію.

UDC 615.217.34:616.127-005.8 - 007.2

**EFFECT OF B-ADRENOBLOCKERS ON
MYOCARDIAL REMODELING, ENDOTHELIAL
DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH ISCHEMIC
HEART DISEASE AND CHRONIC HEART FAILURE**

*B.A. Aliavi, M.M. Muhamedova,
Sh.A. Iskhakov, M. A. Babaev*

Purpose. To assess the effect of β -adrenoblockers (BAB) on myocardial remodeling, immuno-inflammatory reactions and endothelial dysfunction in patients with ischemic heart disease and chronic heart failure (CHF).

Material and methods. 84 patients with ischemic CHF of II-IV functional class were involved in the study. They were randomized in two groups. The first group was presented with 43 patients receiving carvedilol in addition to standard therapy for 24 weeks; the second group was presented with 41 patients receiving metoprolol. Echocardiography, 6-minute walk test were applied.

Results. Use of both of BAB improved the clinical condition and physical working ability of patients with CHF. Carvedilol in comparison with metoprolol was more effective in myocardial remodeling prevention, inhibition of pro-inflammatory cytokines [tumor necrosis factor alpha (TNF- α), interleukins (IL-1 α IL-6)]. Long-term carvedilol treatment has anti-inflammatory, antioxidant and endothelium-protective effects as well as improves haemodynamics.

Key words: chronic heart failure, carvedilol, immuno-inflammatory reactions, endothelial dysfunction.

**Republican Specialized Scientific Practical Medical
Centre of Therapy and Medical
Rehabilitation (Tashkent, Uzbekistan)**

Clin. and experim. pathol. - 2012. - Vol.11, №4 (40). - P.8-12.

Надійшла до редакції 07.02.2012

Рецензент – проф. Т. О. Ілацук

© Б. А. Аляві, М. М. Мухамедова, Ш. А. Ісханов, М. А. Бабаєв, 2012

УДК 616.37:612.014.44

С. І. Анохіна

Буковинський державний медичний
університет, м. ЧернівціВИВЧЕННЯ ЗМІН ФІБРИНОЛІЗУ
ТА ПРОТЕОЛІЗУ У ПЛАЗМІ КРОВІ
СТАТЕВОНЕЗРІЛИХ САМЦІВ ЩУРІВ ЗА
ЗВИЧАЙНИХ УМОВ УТРИМАННЯ ТА ДІЇ
СИСТЕМНОЇ ГІПОБАРИЧНОЇ ГІПОКСІЇ

Ключові слова: гіпоксія, фотоперіодичні зміни, фібриноліз, протеоліз, плазма крові.

Резюме. У роботі наведені результати дослідження показників змін фібринолітичної та протеолітичної активності плазми крові за звичайних умов утримання та дії системної гіпобаричної гіпоксії статевонезрілих самців білих щурів. Встановлені вірогідні зміни показників фібринолізу та протеолізу в крові статевонезрілих самців щурів. Найбільш виражених змін зазнав лізис колагену, а сумарна фібринолітична активність плазми крові зростала за рахунок ферментативних і неферментативних процесів.

Вступ

Екзогенна гіпоксія є одним із станів звичайного життя людини і, в той же час, фактором зростання рівня активних форм кисню (АФК) [6]. Для неї характерна наявність поліорганичних, морфофункціональних порушень, які формуються на системному рівні за участі нейро-ендокринної системи [3, 8] 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 [4]. При нормальному функціонуванні організму АФК залучаються до реалізації сигнальних механізмів, які забезпечують метаболічну відповідь на цей зовнішній фактор [11, 12]. В усіх випадках в остаточному підсумку відбувається зниження доставки кисню до тканин до рівня недостатнього для підтримки функцій, метаболізму і структури клітин [9]. Інтенсивність відповіді органів і тканин організму залежатиме від рівня гіпоксії й чутливості тканин до гіпоксії. Термін чутливість тканин як здатність сприймати або відповідати на стимул часто застосовувався професором Я.Д. Кіршенблатом і його учнями при вивченні дії гормонів гіпоталамо-гіпофізарної системи на структуру і функції органів-мішеней. У процесах реагування на різноманітні чинники середовища змінюється характер протеолітичної та фібринолітичної активності на системному рівні (у плазмі крові) [5, 7].

Залишаються не вивченими особливості реагування протеолітичної та фібринолітичної активності на системному рівні (у плазмі крові) на дію екзогенної гіпоксії за постійного освітлення у статевонезрілих щурів.

Мета дослідження

Вивчити особливості фібринолітичного та протеолітичного процесів у плазмі крові статевонезрілих самців щурів за звичайних умов утримання та дії системної гіпобаричної гіпоксії за постійного освітлення.

Матеріал і методи

Експерименти проведені на 23 статевонезрілих самцях білих лабораторних щурів із середньою масою тіла 0,052 кг, розділених згідно застосованих впливів на 4 групи. Гіпобаричну гіпоксію створювали в проточній барокамері, шляхом розрідження повітря до величини, що відповідає висоті 4000 м над рівнем моря зі швидкістю “підйому” 0,4 км/хв [10]. За гіпоксичних умов тварин утримували протягом 14 діб по 2 годин щодня (2 і 4 групи). Зміни тривалості фотоперіоду моделювалися шляхом постійного цілодобового освітлення тварин 3-ї і 4-ї груп дослідження інтенсивністю 500 лк, які вводилися за добу до початку гіпоксичного впливу. Контрольними були інтактні щури, які перебували за умов природного освітлення та звичайного атмосферного тиску (1 група). Наступного дня після закінчення гіпоксичного впливу всіх тварин декапітували під легким ефірним наркозом, кров збирали та центрифугували, плазму використовували для біохімічного дослідження. Визначення сумарного, ферментативного і неферментативного фібринолізу в плазмі крові проводили за лізисом азофібрину (“Simko Ltd”, Україна) [5]. Протеолітичну активність плазми крові визначали за лізисом азоальбуміну, азоказеїну та азоколу [1].

Статистичну обробку результатів здійснювали за методом варіаційної статистики з використанням критерію t Стьюдента.

Експерименти проведені з дотриманням Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986).

Обговорення результатів дослідження

У результаті гіпоксичного впливу фібринолітична активність та процеси протеолізу в плазмі крові (на системному рівні) статевонезрілих самців щурів зазнали вірогідних змін.

Моделювання хронічної гіпобаричної гіпоксії за умов природного освітлення у статевонезрілих самців щурів призвело до перебудови характеру процесів протеолізу в цілому на системному рівні (табл.1). Зокрема, лізис низькомолекулярних білків у крові зазнав тенденції до підвищення порівняно з контролем, лізис високомолекулярних білків зазнав дещо більш вираженої активації – на 17,5% порівняно з контролем, у той час як лізис колагену знизився на 16,8 % порівняно з групою, що перебувала за умов нормоксії.

Застосування постійного освітлення призвело до вірогідного зростання показників лізису високомолекулярних білків та колагену – на 51,7% та 22,06% відповідно порівняно з контролем, а лізис

низькомолекулярних сполук навпаки зазнав тенденції до зниження. Імовірно такі зміни можуть бути пов'язані з вираженою активацією окислювальної модифікації білків, яка, у першу чергу, призводить до пошкодження високомолекулярних білків із наступним їх лізісом [6].

Застосування гіпобаричної гіпоксії на тлі постійного освітлення справило найбільш виражений вплив на протеолітичні процеси щодо колагену, практично не торкнувшись інших показників. Так, порівняно з застосування гіпоксії на тлі природного освітлення лізис колагену в плазмі крові зріс на 12,1 %, однак загальний ефект гіпоксії на лізис колагену залишається спільним за обох видів освітлення і проявляється його зниженням порівняно до нормоксичних умов. Зміни лізису низькомолекулярних білків проявляють прямо протилежну спрямованість, тоді як показники лізису високомолекулярних білків залишаються незмінно вищими за контрольні за усіх застосованих дослідних впливів.

Сумарна фібринолітична активність (СФА) плазми крові за дії системної гіпобаричної гіпоксії змінювалася залежно від режиму освітлення (табл.2). Виявлене зростання СФА плазми крові на 22,3 % за умов гіпобаричної гіпоксії була зумовлена вірогідним підвищенням ензиматичного фібринолізу (на 32,8 %) за одночасного зрос-

Таблиця 1

Зміни протеолітичних процесів у плазмі крові статевонезрілих самців щурів за умов поєднаної дії гіпобаричної гіпоксії та постійного освітлення ($M \pm m$)

№ групи	Умови дослідю	Лізис низько-молекулярних білків, мкг азоальбуміну/ мл за годину	Лізис колагену, мкг азоколу/ мл за годину	Лізис високо-молекулярних білків, мкг азоказеїну/ мл за годину
1 контроль	Природне освітлення, нормоксія, n=6	2,83±0,0282	0,274±0,0506	2,21±0,102
2	Природне освітлення, гіпоксія, n=10	3,04±0,0831*	0,228±0,0224*	2,60±0,1209
3	Постійне освітлення, нормоксія, n=9	2,87±0,03819	0,392±0,0405*	2,67±0,0679*
4	Постійне освітлення, гіпоксія, n=8	2,86±0,0685	0,255±0,0240*	2,64±0,0988*

Примітка. Тут і надалі: * - вірогідно стосовно групи 1 (контролю) – «природне освітлення, нормоксія» ($p < 0,05$)

Таблиця 2

Зміни фібринолітичних процесів у плазмі крові статевонезрілих самців щурів за умов поєднаної дії гіпобаричної гіпоксії та постійного освітлення ($M \pm m$)

№ групи	Умови дослідю	СФА, мкг азофібрину/ мл за годину	НФА, мкг азофібрину/ мл за годину	ФФА, мкг азофібрину/ мл за годину
1 контроль	Природне освітлення, нормоксія, n=6	0,599±0,0223	0,299±0,0103	0,299±0,0135
2	Природне освітлення, гіпоксія, n=10	0,736±0,0674*	0,338±0,0204*	0,398±0,0557*
3	Постійне освітлення, нормоксія, n=9	0,666±0,0350*	0,319±0,0169	0,346±0,0192*
4	Постійне освітлення, гіпоксія, n=8	0,686±0,0317*	0,329±0,0118*	0,357±0,0246*

тання інтенсивності НФА. Гіпоксичний вплив справив на фібринолітичні процеси більш виражений ефект, ніж самостійно застосоване постійне освітлення. Однак, як за природного, так і за постійного освітлення гіпоксія зумовлювала зростання інтенсивності процесів фібринолізу у плазмі крові статевонезрілих самців щурів.

Такі зміни системного та місцевого фібринолізу та протеолізу можуть бути розцінені як загальні пристосувальні реакції у відповідь на помірну інтервальну гіпобаричну гіпоксію [2]. Однак більш виражені зміни протеолітичних процесів за умов постійного освітлення можуть свідчити про більш вагомий його пошкоджувальний ефект, ніж дія гіпоксичного впливу як більш фізіологічного природного чинника.

Висновки

1. За умов системної гіпобаричної гіпоксії процеси фібринолізу та протеолізу в крові статевонезрілих самців щурів зазнають вірогідних змін.

2. Процеси протеолізу за експериментальних умов зазнали вірогідних змін на системному рівні, зокрема найбільш виражено зниження лізису колагену за гіпоксії, та значного зростання за постійного освітлення, що може бути проявом регенераторних процесів за гіпоксії, та значного пошкоджувального впливу на великі білкові молекули за постійного освітлення.

3. Системні фібринолітичні процеси за дії помірного впливу переривчастої гіпобаричної гіпоксії зазнали функціональної перебудови та зміни сумарної фібринолітичної активності. Фібринолітична активність плазми крові вірогідно зростала, як за рахунок ферментативних, так і неензиматичних процесів, більш виражено за постійного освітлення.

Перспективи подальших досліджень

Потребують подальшого дослідження механізми участі процесів фібринолізу та протеолізу в їх взаємодії з процесами пероксидації ліпідів та білків та їх роль у забезпеченні реагування організму за умов системної гіпобаричної гіпоксії.

Література. 1. Веремеєнко К.Н. Белковые ингибиторы плазмы крови - регуляторы активности протеолитических ферментов / К.Н. Веремеєнко // Системная энзимотерапия. Теоретические основы, опыт клинического применения. - К.: МОРИОН, 2000. - С. 21-53. 2. Вишневикий А. А. Эндокринные и мессенджерные системы при адаптации к условиям высокогорья / А.А.Вишневикий, Д.З.Закиров, В.М.Яковлев [и др.] // Пробл. эндокринологии.-2003.-Т.49, № 1.-С.53-56. 3.Заморський І.І. Вплив мелатоніну на рівень кортикостерону і пролактину в плазмі крові щурів за різної довжини фотоперіоду та гострої гіпоксії/ І.І.Заморський, В.П.Пішак, Г.І.Ходоровський // Ендокринологія.-2000.-Т.5, № 1.-С. 22-28. 4.Іванов С.В. Окисний стрес та гіпоксичні стани: погляд на проблему / С.В.Іванов, С.А.Олійник, Я.Д.Репетука, С.М. Футорний // Військ. медицина України.-

2005.-Т.5, №1.-С.78-86. 5.Кухарчук О.Л. Патогенетична роль та методи корекції інтегративних порушень гормонально-месенджерних систем регуляції гомеостазу натрію при патології нирок: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.03.05 / О.Л. Кухарчук. - Одеса, 1996. - 37 с. 6.Луцькіна Л.Д. Роль биоэнергетических нарушений в патогенезе гипоксии // Патол.физиол. и эксперим.терапия. - 2004. - № 2. - С. 2-11. 7.Мойбенко А.А., Досенко В.Е., Нагибин В.С. Ферментативные механизмы апоптоза // Патолог. физиология и эксперим. терапия.-2005.-№3.-С.17-26. 8.Сазонтова Т.Г. Роль свободнорадикальных процессов и редокс-сигнализации в адаптации организма к изменению уровня кислорода / Т.Г.Сазонтова, Ю.В.Архипенко // Росс. физиол. журнал им. И.М. Сеченова.-2005.-Т.91, №6.-С.636-656. 9.Шевченко Ю.Л. Гипоксия. Адаптация, патогенез, клиника. / Ю.Л. Шевченко – СПб, ООО „ЭЛБИ“, 2000. – 384 с. 10.Ясінська О.В. Особливості фотоперіодичних змін прооксидантних процесів, антиоксидантної системи та надниркових залоз за умов екзогенної гіпоксії: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец.14.03.03 «Нормальна фізіологія» / О.В.Ясінська.-Вінниця, 2007.-24 с. 11.Groenendaal F. Selection of babies for intervention after birth asphyxia / F. Groenendaal, L.S. de Vries // Semin. Neonatale.-2000.-Vol.5, N1.- P.17-32. 12.Zayour Dany Endocrine changes in a rat model of chronic hypoxia mimicking cyanotic heart disease / Zayour Dany, Azar Sami T., Bitar Fadi F. // Endocr.Res.-2003.-29, № 2. – С.191-200.

ИЗМЕНЕНИЯ ФИБРИНОЛИЗА И ПРОТЕОЛИЗА В ПЛАЗМЕ КРОВИ ПОЛОВОНЕЗРЕЛЫХ САМЦОВ КРЫС ПРИ ОБЫЧНЫХ УСЛОВИЯХ СОДЕРЖАНИЯ И ДЕЙСТВИЯ СИСТЕМНОЙ ГИПОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ

С.И.Анохина

Резюме. В работе приведены результаты исследования показателей изменений фибринолитической и протеолитической активности плазмы крови при обычных условиях содержания и действия системной гипобарической гипоксии половонезрелых самцов белых крыс. Установлены достоверные изменения показателей фибринолиза и протеолиза в крови половонезрелых самцов крыс. Наиболее выражены изменения показателей лизиса коллагена, а суммарная фибринолитическая активность плазмы крови возросла за счет ферментативных и неферментативных процессов.

Ключевые слова: гипоксия, фотопериодические изменения, фибринолиз, протеолиз, плазма крови.

THE STUDY OF CHANGES IN FIBRINOLYSIS AND PROTEOLYSIS IN BLOOD PLASMA OF NON-ADULT MALE RATS UNDER NORMAL CONDITIONS AND UNDER THE INFLUENCE OF SYSTEMIC HYPOBARIC HYPOXIA

S.I.Anokhina

Abstract. The results of the study of changes in fibrinolytic and proteolytic activity indicators in blood plasma under normal conditions and under the influence of systemic hypobaric hypoxia in non-adult male albino rats have been submitted. A reliable change in indicators of fibrinolysis and proteolysis in blood of non-adult male albino rats has been found. The lysis of collagen was characterised by the most significant change, and summary fibrinolytic activity of blood plasma was increased by enzymatic and non-enzymatic processes.

Key words: hypoxia, photoperiodic changes, fibrinolysis, proteolysis, blood plasma.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol.- 2012.- Vol.11, №4 (40).-P.13-15.

Надійшла до редакції 07.02.2012

Рецензент – проф. В.Ф. Мислицький

© С.І.Анохіна, 2012

УДК 612.398.192:616-001.511:616.153.915

Ю.О. Безмертний

НДІ реабілітації інвалідів Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

ПРОАТЕРОГЕННІ ДИСЛІПІДЕМІЇ ТА ЇХ ПОЄДНАННЯ З ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЄЮ У ХВОРИХ З ХИБНИМИ СУГЛОБАМИ ДОВГИХ ТРУБЧАСТИХ КІСТОК**Ключові слова:** дисліпідемії, гіпергомоцистеїнемія, репаративний остеогенез, хибний суглоб.**Резюме.** Досліджено поширеність дисліпідемій та їх поєднання з гіпергомоцистеїнемією (ГГЦ) у 153 хворих із хибними суглобами довгих трубчастих кісток. Встановлено, що проатерогенні дисліпідемії негативно впливають на репаративний остеогенез та асоціюються з розвитком хибних суглобів. Гіперхолестеролемія, підвищення вмісту холестеролу ЛПНГ, зниження рівня холестеролу ЛПВГ переважають серед хворих з гіпотрофічними та атрофічними типами хибних суглобів, при цьому частка осіб з аберантними рівнями ліпідів значно зростає при поєднанні їх із ГГЦ.**Вступ**

В останні роки з'являється інформація про взаємозв'язок між ураженням серцево-судинної системи та структурно-функціональним станом кісткової тканини [2, 4, 6, 7]. Серед провідних чинників судинних уражень та атерогенезу виділяють гіпергомоцистеїнемію (ГГЦ) та дисліпідемії [1, 5]. За умов ГГЦ визначаються проатерогенні зміни в судинах, які поєднуються зі зниженням мінеральної щільності кісткової тканини, розвитком системного остеопорозу та переломів [2, 5]. У свою чергу продукти окиснення ліпідів індукують остеокластогенез, посилюють процеси резорбції кістки шляхом стимуляції хемотаксичних факторів моноцитів та (M-CSF) колонієстимулюючого фактору макрофагів [7].

Цілком очевидно, що несприятливий вплив дисліпідемій як і гомоцистеїну на кісткову тканину реалізується шляхом ураження ендотелію внутрішньокісткових судин шляхом розвитку ендотеліальної дисфункції, порушення продукції вазоактивних медіаторів (монооксиду нітрогену, гідроген сульфід) та пригнічення диференціації кісткоутворюючих клітин. Поряд з цим, роль дисліпідемій як і їх поєднання з ГГЦ у реалізації негативного впливу на перебіг репаративного остеогенезу залишається не з'ясованою.

Мета дослідження

Вивчити поширеність проатерогенних дисліпідемій та їх поєднання з ГГЦ у хворих з хибними суглобами і порівняти її з такою у осіб з консолидованими переломами та практично здоровими особами.

Матеріал і методи

Обстежено 153 хворих із хибними суглобами кісток стегна та гомілки на рівні діафізу, які не мали встановлених об'єктивних та ятрогенних чинників порушень репаративного остеогенезу. Середній вік хворих становив $40,3 \pm 0,93$ роки. Особи чоловічої статі становили 77,2%. За клініко-рентгенологічною характеристикою хибного суглобу нормопластичний тип виділено у 27, гіперпластичний – у 24, гіпопластичний – у 50, атрофічний – у 52 хворих. Групу контролю склали 48 хворих із консолидованими діафізарними переломами на рівні стегна і гомілки та 35 практично здорових осіб, репрезентативних за віком, статтю та локалізацією ушкодження. Вміст загального холестеролу, холестеролу ліпопротеїнів високої густини (ЛПВГ) та триацилгліцеридів у сироватці крові визначали уніфікованими методами з використанням вітчизняних стандартних наборів «Холестерин-Ф», «Тригліцериди» (Філісіт-Діагностика, Україна), «Альфа-холестерин» (Реагент, Україна). Рівень холестеролу ліпопротеїнів низької густини (ЛПНГ) розраховувався за формулою W. Friedwald: Холестерол ЛПНГ = Загальний холестерол – холестерол ЛПВГ – (0,45 x Триацилгліцериди) [3]. При ранжируванні рівнів ліпідів в сироватці крові користувалися критеріями Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства гіпертензії (2007), рекомендаціями Асоціації кардіологів України (2011). Критеріями дисліпідемії вважали рівень загального холестеролу $> 5,0$ ммоль/л, холестеролу ЛПНГ $> 3,0$ ммоль/л, холестеролу ЛПВГ $< 1,0$ та $1,2$ ммоль/л (для чоловіків та жінок, відповід-

но), тригліцеридів > 1,7 ммоль/л. Рівень загального ГЦ визначали імуноферментним методом за набором «Homocysteine EIA» (Axis-Shield, Англія) відповідно до інструкції фірми-виробника на аналізаторі STAT FAX 303/PLUS. Статистичний аналіз матеріалу проводився за допомогою стандартних методів із застосуванням пакету прикладних програм «MS Excel XP» та «Statistica SPSS 10.0 for Windows» (ліцензійний № 305147890).

Обговорення результатів дослідження

Встановлено, що порушення ліпідного обміну вірогідно асоціюються з розладами репаративного остеогенезу. Так, група осіб із консолюдованими переломами за рівнем загального холестеролу та частотою виявлення його аберантних рівнів практично була співставною з групою практично здорових осіб (табл. 1). У хворих з хибними суглобами середні рівні холестеролу були на 15,2% вищими, ніж у осіб із консолюдованими переломами, а частка осіб із гіперхолестеролемією (вище 5,0 ммоль/л) сягала 66,7%.

Високі рівні загального холестеролу частіше виявлялись у хворих з авітальними типами хибних суглобів. Так, при гіпопластичному та атрофічному типах хибних суглобів вміст холестеролу

був вірогідно вищим на 7,3 та 9,4%, ніж при нормопластичному типі, а частка осіб з аберантними рівнями показника сягала 70,0 та 75,0%, із них у 38,0 та 51,9% випадків рівні холестеролу перевищували 6,1 ммоль/л.

Група хворих зі гіперпластичним типом за середнім рівнем загального холестеролу та за частотою гіперхолестеролемії була співставною з групою хворих із нормопластичним типом хибних суглобів.

У хворих із хибними суглобами частіше реєструвались аберантні рівні атерогенних ліпопротеїнів, ніж у практично здорових осіб та осіб із консолюдованими переломами (табл. 2). Так, за середніми величинами вміст холестеролу ЛПНГ у хворих із хибними суглобами на 21,3% перевищував таких в осіб з консолюдованими переломами. Серед хворих із хибними суглобами частка осіб з оптимальними рівнями холестеролу ЛПНГ була у 2,3 рази меншою, а з високими рівнями показника – в 3,0 рази більшою, ніж у осіб з консолюдованими переломами. Накопичення атерогенних ЛПНГ в сироватці крові було більш вираженим при авітальних типах хибних суглобів, особливо, при атрофічному. Хворі з нормо- та гіперпластичним типами за частотою аберантних рівнів холестеролу ЛПНГ майже не відрізнялись.

Таблиця 1

Вміст загального холестеролу в сироватці крові та його ранжирування в практично здорових осіб, осіб із консолюдованими переломами та хворих із хибними суглобами різних клініко-рентгенологічних типів

Характеристика групи		Загальний холестерол, ммоль/л	Частота виявлення рівня загального холестеролу, n (%)		
			оптимальний	гранично високий	високий
		M±m	<5,0 ммоль/л	5,1-6,1 ммоль/л	> 6,1 ммоль/л
1	Практично здорові, n=35	4,76±0,11	26 74,3%	5 14,3%	4 11,4%
2	Консолюдовані переломи, n=48	4,85±0,12	33 68,8%	9 18,7%	6 12,5%
	p _{1,2}	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
3	Хворі з хибними суглобами, n=153	5,59±0,07	51 33,3%	45 29,4%	57 37,3%
	p _{2,3}	<0,001	<0,001	>0,05	<0,001
У тому числі залежно від клініко-рентгенологічного типу хибного суглоба					
4	Нормопластичний тип, n=27	5,23±0,15	13 48,2%	9 33,3%	5 18,5%
5	Гіперпластичний тип, n=24	5,31±0,19	10 41,7%	8 33,3%	6 25,0%
	p _{4,5}	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
6	Гіпопластичний тип, n=50	5,70±0,13	15 30,0%	16 32,0%	19 38,0%
	p _{4,6}	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05
7	Атрофічний тип, n=52	5,81±0,13	13 25,0%	12 23,1%	27 51,9%
	p _{4,7}	<0,05	<0,05	>0,05	<0,01

Таблиця 2

Вміст холестеролу ЛПНГ у сироватці крові та його ранжирування в практично здорових осіб, осіб із консолидованими переломами та хворих із хибними суглобами різних клініко-рентгенологічних типів

Характеристика групи		Холестерол ЛПНГ, ммоль/л	Частота виявлення рівня холестеролу ЛПНГ, n (%)		
			оптимальний	гранично високий	високий
		M±m	<3,0 ммоль/л	3,1-4,1 ммоль/л	>4,1 ммоль/л
1	Практично здорові, n=35	2,98±0,09	27 77,2%	4 11,4%	4 11,4%
2	Консолідовані переломи, n=48	3,10±0,11	34 70,8%	8 16,7%	6 12,5%
	p _{1,2}	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
3	Хворі з хибними суглобами, n=153	3,76±0,08	48 31,4%	47 30,7%	58 37,9%
	p _{2,3}	<0,001	<0,001	<0,001	<0,05
У тому числі залежно від клініко-рентгенологічного типу хибного суглоба					
4	Нормопластичний тип, n=27	3,39±0,16	13 48,2%	9 33,3%	5 18,5%
5	Гіперпластичний тип, n=24	3,43±0,18	8 33,3%	10 41,7%	6 25,0%
	p _{4,5}	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
6	Гіпопластичний тип, n=50	3,86±0,13	14 28,0%	16 32,0%	20 40,0%
	p _{4,6}	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05
7	Атрофічний тип, n=52	4,00±0,14	13 25,0%	12 23,1%	27 51,9%
	p _{4,7}	<0,05	<0,05	>0,05	<0,01

У хворих із хибними суглобами вміст холестеролу ЛПНГ був вірогідно нижчим (на 12,4%), ніж у осіб із консолидованими переломами, що пояснюється вірогідним зменшенням частки осіб з оптимальним рівнем показника (в 1,5 раза) та зростанням (в 2,0 та 2,4 рази) частки осіб із гранично низьким та низьким рівнем ЛПНГ (табл. 3). Середні рівні холестеролу ЛПНГ у хворих з авітальними типами хибних суглобів були вірогідно нижчими, ніж у хворих із вітальними типами. У осіб із гіпопластичними і, особливо, атрофічними типами хибних суглобів абераційні рівні холестеролу ЛПНГ виявлялись у 2,0 та 2,4 рази частіше, ніж у хворих з нормопластичним типом, що зумовило вірогідне зниження середнього рівня холестеролу в цих групах на 9,8 та 12,0%, відповідно.

За середнім вмістом триацилгліцеролів у сироватці крові та за частотою із гіпертриацилгліцеролемії група осіб із консолидованими переломами відповідала групі практично здорових осіб (табл. 4). У той же час, у хворих із хибними суглобами середній рівень триацилгліцеролів був вірогідно вищим (на 37,0%), ніж в осіб із консолидованими переломами. Ці відмінності пояснюються тим, що в пацієнтів із хибними суглобами рідше (в 1,5 раза) реєструвались оптимальні рівні триацилглі-

церолів і частіше (в 2,3 раза) виявлялася легка гіпертригліцеридемія.

Розподіл хворих із хибними суглобами за клініко-рентгенологічними типами показав, що при нормопластичному типі середній рівень триацилгліцеролів був найменшим, а відсоток осіб із нормальним рівнем показника найбільшим, хоча виявлені відмінності не сягали межі вірогідності. Суттєвих відмінностей між вітальними та авітальними типами хибних суглобів за рівнем триацилгліцеролів та результатами його ранжирування не виявлялось.

Зростання рівня ГЦ в сироватці крові хворих з хибними суглобами супроводжувалося формуванням атерогенних дисліпідемій. Найбільш суттєві зміни ліпідного обміну реєструвались саме за умов ГЦ і були менш помітними в осіб із гранично високими рівнями ГЦ. Вміст загального холестеролу та холестеролу ЛПНГ у хворих з ГЦ на 11,0 та 21,3% перевищували такі у хворих з оптимальними рівнями ГЦ, а вміст ЛПНГ, навпаки, був меншим на 19,4%. Слід відзначити, що суттєвих міжгрупових відмінностей за рівнем триацилгліцеролів не виявлялося. Кореляційний аналіз підтвердив існування вірогідних прямих зв'язків середньої сили між рівнем ГЦ і загального

Таблиця 3

Вміст холестеролу ЛПВГ у сироватці крові та його ранжирування в практично здорових осіб, осіб із консолюдованими переломами та хворих із хибними суглобами різних клініко-рентгенологічних типів

Характеристика групи		Холестерол ЛПВГ, ммоль/л	Частота виявлення рівня холестеролу ЛПВГ, n (%)		
			оптимальний	гранично низький	низький
		M±m	>1,0 ммоль/л	1,0-0,9 ммоль/л	<0,9 ммоль/л
1	Практично здорові, n=35	1,22±0,03	29 82,9%	4 11,4%	2 5,7%
2	Консолюдовані переломи, n=48	1,18±0,03	38 79,2%	6 12,5%	4 8,3%
	p _{1,2}	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
3	Хворі з хибними суглобами, n=153	1,05±0,02	82 53,6%	40 26,1%	31 20,3%
	p _{2,3}	<0,001	<0,05	<0,05	<0,05
У тому числі залежно від клініко-рентгенологічного типу хибного суглоба					
4	Нормопластичний тип, n=27	1,12±0,04	20 74,1%	4 14,8%	3 11,1%
5	Гіперпластичний тип, n=24	1,15±0,04	18 75,0%	4 16,7%	2 8,3%
	p _{4,5}	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
6	Гіпопластичний тип, n=50	1,02±0,03	24 48,0%	18 36,0%	8 16,0%
	p _{4,6}	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05
7	Атрофічний тип, n=52	1,00±0,03	20 38,5%	14 26,9%	18 34,6%
	p _{4,7}	<0,05	<0,01	>0,05	<0,05

Таблиця 4

Вміст триацилгліцеролів у сироватці крові та його ранжирування в практично здорових осіб, осіб із консолюдованими переломами та хворих із хибними суглобами різних клініко-рентгенологічних типів

Характеристика групи		Триацилгліцероли, ммоль/л	Частота виявлення рівня триацилгліцеролів, n (%)		
			оптимальний	гранично високий	високий
		M±m	<1,7 ммоль/л	1,7-2,5 ммоль/л	>2,5 ммоль/л
1	Практично здорові, n=35	1,23±0,11	28 80,0%	5 14,3%	2 5,7%
2	Консолюдовані переломи, n=48	1,27±0,10	37 77,0%	7 14,6%	4 8,4%
	p _{1,2}	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
3	Хворі з хибними суглобами, n=153	1,74±0,05	81 52,9%	52 34,0%	20 13,1%
	p _{2,3}	<0,001	<0,05	<0,05	>0,05
У тому числі залежно від клініко-рентгенологічного типу хибного суглоба					
4	Нормопластичний тип, n=27	1,59±0,13	17 63,0%	7 25,9%	3 11,1%
5	Гіперпластичний тип, n=24	1,62±0,14	13 54,2%	8 33,3%	3 12,5%
	p _{4,5}	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
6	Гіпопластичний тип, n=50	1,84±0,09	23 46,0%	20 40,0%	7 14,0%
	p _{4,6}	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
7	Атрофічний тип, n=52	1,79±0,09	28 53,8%	17 32,7%	7 13,5%
	p _{4,7}	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Таблиця 5

Вміст ліпідів у сироватці крові у хворих із хибними суглобами довгих трубчастих кісток залежно від рівня гомоцистеїну ($M \pm m$)

Характеристика групи		Вміст ліпідів в сироватці крові, ммоль/л			
		Загальний холестерол	Холестерол ЛПНГ	Холестерол ЛПВГ	Триацилгліцериоли
1	Оптимальний рівень ГЦ (<10 мкмоль/л), n=28	5,23±0,12	3,32±0,13	1,17±0,04	1,64±0,12
2	Гранично високий рівень ГЦ (10-15 мкмоль/л), n=53	5,49±0,14	3,62±0,14	1,09±0,03	1,74±0,10
	p _{2,1}	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
3	ГГЦ (>15 мкмоль/л), n=72	5,81±0,10	4,03±0,11	0,98±0,02	1,79±0,07
	p _{3,1}	<0,01	<0,001	<0,001	>0,05
	p _{3,2}	0,1	<0,05	<0,01	>0,05
Коефіцієнти кореляції з рівнем гомоцистеїну, r		0,34*	0,38*	-0,38*	0,13

Примітка. * - вірогідні коефіцієнти кореляції ($r > 0,32$, $p < 0,001$)

холестеролу та ЛПНГ, а також оберненого зв'язку з рівнем ЛПВГ. У хворих із хибними суглобами вміст ГЦ не корелював із рівнем триацилгліцеролів.

Результати ранжирування підтвердили, що в групі хворих із ГГЦ накопичувались особи з абераційними рівнями загального холестеролу, ЛПНГ та ЛПВГ. Серед хворих із високими рівнями ГЦ виявлялось в 1,58, 1,69 та 4,64 рази більше осіб із гіперхолестеролемією, підвищеними рівнем ЛПНГ та зниженим рівнем ЛПВГ. У той же час, підвищення рівня ГЦ у межах 10-15 мкмоль/л не асоціювалося з вірогідними поглибленням проатерогенних змін ліпідних фракцій у сироватці крові хворих із хибними суглобами.

Таким чином, наявність проатерогенних дисліпідемій негативно впливає на процес репарації довгих трубчастих кісток і асоціюється з формуванням хибних суглобів. Гіперхолестеролемія, підвищення рівня ЛПНГ та зниження рівня ЛПВГ превалюють серед хворих з гіпопластичними та атрофічними типами хибних суглобів, у той час як у хворих з нормо- та гіперпластичними типами порушення ліпідного обміну є менш суттєвими.

Висновки

1. Проатерогенні дисліпідемії є незалежним чинником порушення репаративного остеогенезу і асоціюються з формуванням хибних суглобів кісток.

2. У хворих із хибними суглобами довгих кісток вміст загального холестеролу, холестеролу ЛПНГ та триацилгліцеролів на 15,2, 21,3 та 37,0 % вище, а рівень холестеролу ЛПВГ – на 12,4% нижче, ніж у осіб з консолідованими переломами. Ча-

стка осіб з абераційними рівнями атерогенних ліпідів вірогідно вище серед хворих із гіпопластичними та атрофічними типами хибних суглобів.

3. Підвищення рівня ГЦ у крові поєднується з формуванням атерогенних дисліпідемій. Серед хворих з ГГЦ виявлялося в 1,58, 1,69 та 4,64 рази більше осіб із гіперхолестеролемією, підвищеними рівнем ЛПНГ та зниженим рівнем ЛПВГ.

Перспективи подальших досліджень

Перспективи подальших досліджень полягають у розробці патогенетично об'рунтованих методів профілактики та лікування порушень репаративної із регенерації довгих трубчастих кісток в осіб із ГГЦ та дисліпідеміями.

Література. 1. Андрушко І.І. Гіпергомоцистеїнемія як фактор патогенезу атеросклерозу та ішемічної хвороби серця; механізми її проатерогенної дії: автореф. дис. на здобуття наук. ступ. докт. мед. наук : спец. 14.01.11 „Кардіологія” / І.І. Андрушко. – Київ, 2012. – 34 с. 2. Безсмертний Ю.О. Вплив гомоцистеїну та гідроген сульфідів на тонус стенозних артерій шурів та його зміни за умов моделювання обміну сірковмісних амінокислот / Ю.О. Безсмертний, Н.В. Заїчко, А.В. Мельник // Бук. мед. вісник, 2011. – Т. 15, № 4 (60). – С. 82-86. 3. Коваленко В.М. Асоціація гіпергомоцистеїнемії з метаболічними факторами ризику у хворих на ішемічну хворобу серця / В.М. Коваленко, І.І. Андрушко, Т.В. Талаєва // Укр. кард. ж. – 2011. – №6. – С. 66-70. 4. Нишкунмай О.І. Патогенетические взаимосвязи дислипидемии и риска переломов у женщин в менопаузе / О.І. Нишкунмай // Укр. морфол. альманах, 2008. – Т.6, № 1. – С. 113-115. 5. Пентюк О.О. Гіпергомоцистеїнемія: моделювання та вплив на стан судинної системи в експерименті / Пентюк О.О., Луцьок М.Б., Постовітенко К.П. // Досягнення біол. та мед. - 2004. - №1 (3). - С.35-38. 6. Поворознюк В.В. Вплив дисліпідемій на стан мінеральної щільності кісткової тканини / В.В. Поворознюк, О.І. Нишкунмай // Укр. мед. альманах, 2010. – Т. 13. - № 1. – С. 107-110. 7. Самойлов А.А. Влияние липидного спектра крови и липидомодифицирующей терапии на состояние минерального компонента костной ткани / А.А. Самойлов // Укр. мед. часопис, 2006. – №1 (51). – С. 65-70.

**ПРОАТЕРОГЕННЫЕ ДИСЛИПИДЕМИИ И ИХ
СОЧЕТАНИЕ С ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЕЙ
У БОЛЬНЫХ С ЛОЖНЫМИ СУСТАВАМИ
ДЛИННЫХ ТРУБЧАТЫХ КОСТЕЙ**

Ю.А. Бессмертный

Резюме. Изучена распространенность дислипидемий и их сочетания с гипергомоцистеинемией у 153 больных с ложными суставами длинных трубчатых костей. Установлено, что проатерогенные дислипидемии отрицательно влияют на репаративный остеогенез и ассоциируются с развитием ложных суставов. Гиперхолестеролемиа, повышенное содержание холестерина ЛПНП, сниженное холестерина ЛПВП - преобладают среди больных с гипотрофическим и атрофическим типами ложных суставов, при этом количество лиц с aberrantными уровнями липидов значительно возрастает при сочетании их с гипергомоцистеинемией.

Ключевые слова: дислипидемии, гипергомоцистеинемия, репаративный остеогенез, ложный сустав.

**PROATHEROGENIC DYSLIPIDEMIA AND THEIR
COMBINATION WITH HYPERHOMOCYSTEINEMIA
IN PATIENTS WITH PSEUDARTHROSIS OF LONG
TUBULAR BONES**

Y.A. Bessmertnyi

Abstract. The prevalence of dyslipidemiae and their combinations with hyperhomocysteinemia in 153 patients with pseudarthrosis of long tubular bones has been studied. It has been established, that negative effect of proatherogenic dyslipidemia have a negative effect on reparative osteogenesis and are associated with the development of pseudarthrosis. Hypercholesterolemia, an increased content of LDL cholesterol, decreased HDL cholesterol are prevalent among patients with hypotrophic and atrophic types of pseudarthrosis, part of persons with aberrant lipid levels significantly increasing at that, when combined with hyperhomocysteinemia.

Keywords: dyslipidemia, hyperhomocysteinemia, reparative osteogenesis, pseudoarthrosis.

**Scientific research institute of invalid rehabilitation of
Vinnitsa national Pirogov memorial medical university**

Clin. and experim. pathol. - 2012. - Vol. 11, №4 (40). - P. 16-21.

Надійшла до редакції 07.02.2012

Рецензент – проф. О. С. Хухліна

© Ю.О. Бессмертный, 2012

УДК 611.92:611.013/5

А. Н. Барсуков
Н. П. Барсуков
Е. Ю. Шаповалова
Г. А. Юнси

ЮФ НУБиП Украины “Крымский агротехнологический университет”
ГУ “Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского”, г. Симферополь

КАРИОМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭПИТЕЛИО- МЕЗЕНХИМНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ В ПРОЦЕССЕ РАЗВИТИЯ ЧЕЛЮСТНО- ЛИЦЕВОГО АППАРАТА ЧЕЛОВЕКА. СООБЩЕНИЕ 1: ЗАРОДЫШЕВЫЙ ПЕРИОД ОНТОГЕНЕЗА

Ключевые слова: челюстно-лицевой аппарат, гистогенез, эмбриогенез.

Резюме. Использование карิโอметрического метода исследования позволило установить положительную корреляцию между эктодермальным эпителием и подлежащей мезенхимой, принимающими участие в формировании челюстно-лицевого аппарата человека. На начальных этапах его развития это подтверждает выселение клеток из эпителиального пласта и их участие в образовании мезенхимы. В дальнейшем периэпителиальные мезенхимоциты дифференцируются ускоренными темпами по сравнению с таковыми в отдалённых от эпителия зонах.

Введение

Врождённые аномалии развития челюстно-лицевого аппарата человека находятся в центре внимания специалистов разных направлений медицины: эмбриологов, генетиков и практических врачей. Известно, что в основе формирования различных пороков развития могут быть нарушения миграции клеток и становления межклеточных и межтканевых взаимодействий в процессе гисто- и органогенезов [8-11, 13]. Выяснение причин, приводящих к их возникновению в пренатальном периоде онтогенеза, поиск путей предупреждения и возможной коррекции различных уродств являются насущной необходимостью изучения становления эпителио-мезенхимных взаимодействий в процессе гистогенетических и формообразовательных преобразований зачатков, принимающих участие в развитии челюстно-лицевого аппарата (Ч.-Л.А.), начиная с момента их обособления.

Цель исследования

Выяснить с помощью метода карิโอметрии характера эпителио-мезенхимных взаимодействий в процессе становления Ч.-Л.А. человека на начальном этапе пренатального онтогенеза.

Материал и методы

Проведены карิโอметрические исследования эпителия и мезенхимоцитов периэпителиальной и отдалённой от эпителиальных пластов зон в зачатках Ч.-Л.А. зародышей человека, в период наиболее выраженных морфологических перестроек его структурных компонентов. Материалом служили серийные гистологические срезы зародышей человека 4,5-, 5,5-, 6,5- и 7,5-недель-
© А.Н. Барсуков, Н.П. Барсуков, Е.Ю. Шаповалова, Г.А. Юнси, 2012

ного возраста толщиной 10 мкм, изготовленные из парафиновых блоков и окрашенные гематоксилином Майера и эозином. Обязательным условием было соблюдение стандартных условий фиксации материала (10% нейтральный формалин), дегидратации с последующим заключением в парафин [7]. Возраст зародышей определяли по таблице Ю.Н. Шаповалова [6] в соответствии со стадиями периодизации эмбриогенеза, принятыми в Институте эмбриологии Карнеги (Вашингтон) [12].

Карิโอметрию осуществляли с использованием компьютерной программы “Морфология” фирмы UTHSCSA Image Tool Version 2.0 (alpha 2). При этом в зачатках Ч.-Л.А. измеряли два взаимно перпендикулярных диаметра (наибольшего и наименьшего) в 100 ядрах клеток эктодермального и мезенхимного генеза, полусумма которых являлась их числовой характеристикой в условных единицах (у.е.). Одна у.е. равна 0,416 мкм. Используя разработанную в нашей лаборатории методику [3], полученные линейные числовые характеристики переводили в объёмные. Цифровые данные обработаны общепринятыми методами вариационной статистики с помощью программы Excel [5]. При этом определяли среднюю арифметическую величину (M), её арифметическое (m) и квадратическое (d) отклонения. Оценку достоверности различий между сопоставляемыми средними микрометрическими величинами определяли с использованием критерия Стьюдента. На основе полученных цифровых данных строили карิโอграммы, которые подвергали соответствующему анализу и интерпретации.

Обсуждение результатов исследования

Динамика кариометрических характеристик зачатков нижней и верхней челюстей в возрастном аспекте показана на рис. 1 и рис. 2.

На 5-й неделе эмбриогенеза основу зачатков нижне- и верхнечелюстных отростков составляет недифференцированная мезенхима, покрытая эпителием эктодермального происхождения. Вследствие его усиленной пролиферации обозначается образование преддверия ротовой полости [1].

Анализ кариограмм впячивающегося в мезенхимные зачатки нижней и верхней челюстей эпителия 4,5-недельного зародыша человека показал, что они весьма близки по своей конфигурации. Объёмные показатели ядер основной массы эпителиоцитов обеих челюстей заключены в интервале 1,5-2,5 тыс. у.е., но вершина кариограммы, отражающей объёмные параметры ядер эпителиоцитов верхней челюсти, на порядок ниже. В то же время эпителиоцитов в ней с ядрами, размеры которых превышают 2,5 тыс. у.е., на 12 % больше, чем в нижней. При этом ядра размером меньше 2,0 тыс. у.е. в эпителии нижней челюсти составляют 35 %, а в верхней – 23 %. Исходя из количественного соотношения ядер эпителиоцитов равных объёмов в обеих челюстях и учитывая гистоморфологические их особенности, можно констатировать, что пролиферативные процессы в эпителии верхней челюсти на данном этапе эмбриогенеза несколько выше, чем в нижней, в которой преобладают процессы дифференцировки.

Анализ кариограмм мезенхимоцитов свидетельствует о том, что в верхней челюсти они характеризуются меньшими размерами ядер и более выраженной однородностью их объёмных показателей, что свойственно на начальных этапах органогенеза для менее дифференцированных клеток [2, 4, 7].

Сопоставление кариограмм, отражающих величины ядер клеток эпителиального покрова и прилежащих к нему мезенхимоцитов, показало, что для нижней челюсти объёмные параметры ядер основной части клеток эпителиального пласта и локализующихся под ним мезенхимоцитов тесно коррелируют. В частности, обе кариограммы одновершинны, их вершины находятся на той же оси ординат, а пологие спуски в сторону увеличения объёмов ядер почти повторяют друг друга. При этом вершины кариограмм, отражающих объёмные параметры ядер эпителиальных клеток и мезенхимоцитов, фактически одинаковы по высоте. Тот факт, что значительная часть ядер клеток эпителия эктодермального генеза и подлежащей мезенхимы по своим объёмным параметрам относится к одинаковым классам, а построенные на их числовых характеристиках кариограммы

тесно коррелируют между собой, подтверждает их генетическое родство, что согласуется с данными литературы [8, 9, 13].

Что же касается верхнечелюстных зачатков, то между кариограммами их эпителиальных и мезенхимных клеток корреляция на данном этапе не столь выражена. Следует полагать, что это является отражением гетерохронности протекания гистогенетических процессов в верхне- и нижнечелюстных зачатках, тесно связанных с формообразовательными в них преобразованиями.

У зародышей 5,5-недельного возраста кариометрические показатели в сопоставлении с данными гистологических и гистохимических исследований [1] свидетельствуют о том, что темпы морфологических преобразований структурных компонентов в нижнечелюстных зачатках продолжают протекать более ускоренно, чем в верхнечелюстных. При этом мезенхима, расположенная в непосредственной близости к эпителиальным пластам и находящаяся на более удалённом от них расстоянии в обеих челюстных зачатках, по своим кариометрическим параметрам заметно отличается, что, как мы полагаем, связано с гетерохронной её дифференцировкой, обусловленной в них различной степенью индуктивных эпителио-мезенхимных взаимодействий.

Следует полагать, что это связано также с активно протекающим выселением эктодермальных клеток со стороны эпителиального пласта висцеральных дуг с последующим их включением в образование эктомезенхимы, на что акцентируется внимание в исследованиях зародышей человека ранних этапов развития [8, 13]. Так, в околоэпителиальной зоне нижней челюсти преобладают мезенхимоциты, объёмы ядер которых находятся в пределах 2,5 тыс. у.е. На кариограмме они выделяются невысокой заострённой вершиной. В отдалённой от эпителия зоне определяется сразу 3-и класса ядер мезенхимных клеток объёмом 2,0, 2,5 и 3,0 тыс. у.е., процентное содержание которых одинаковое, в связи с этим вершина кариограммы имеет широкое плато, расположенное параллельно оси абсцисс. Аналогичная картина наблюдается и в верхней челюсти, о чем свидетельствует весьма схожая конфигурация кариограмм, отражающих распределение по классам ядер как периепителиальных мезенхимоцитов, так и локализующихся в отдалённой от эпителия зоне. Кариограммы периепителиальных мезенхимоцитов обеих челюстей одновершинны. При этом вершина кариограммы, отражающей объёмные показатели ядер мезенхимоцитов нижней челюсти, смещена в сторону ядер больших размеров, что может свидетельствовать о готовности их к делению, а увеличе-

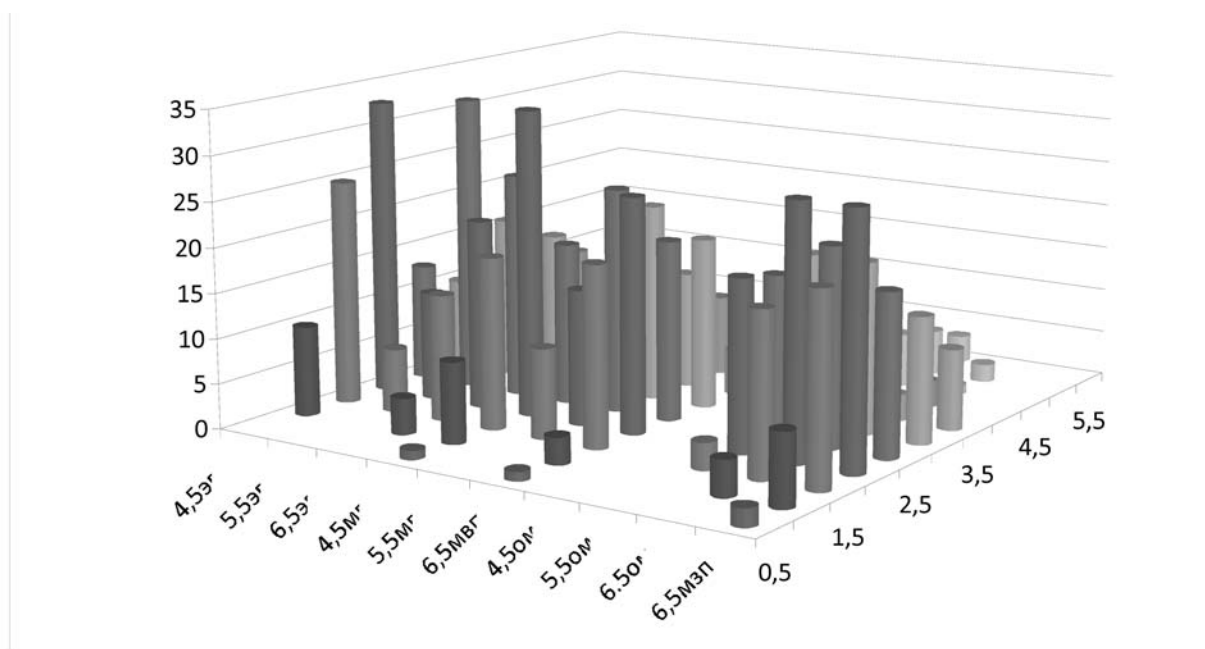


Рис. 1. Динамика кариометрических характеристик зачатков нижней челюсти в возрастном аспекте (по оси X – количество ядер в процентах, по оси Y – объём ядер в условных единицах $\cdot 10^3$): ЭВП – эпителий вестибулярной пластинки, МВП – мезенхима, прилежащая к вестибулярной пластинке, ОМ – отдаленная мезенхима, МЗП – мезенхима, прилежащая к зубной пластинке

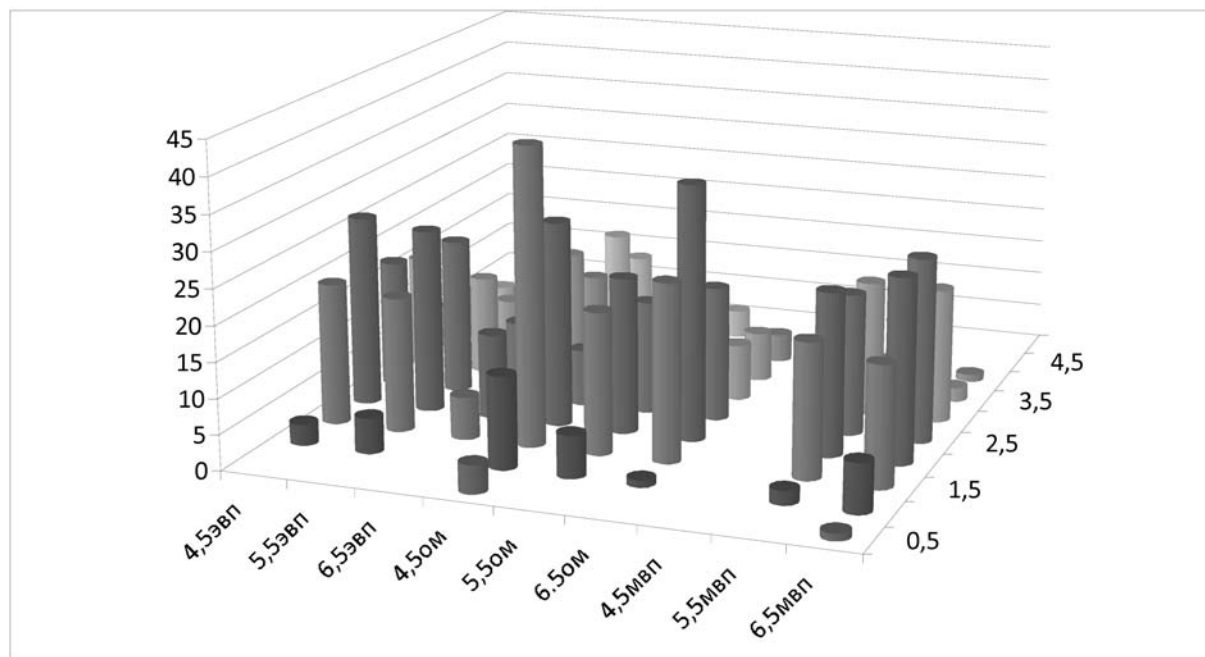


Рис. 2. Динамика кариометрических характеристик зачатков верхней челюсти в возрастном аспекте (по оси X – количество ядер в процентах, по оси Y – объём ядер в условных единицах $\cdot 10^3$): ЭВП – эпителий вестибулярной пластинки, МВП – мезенхима, прилежащая к вестибулярной пластинке, ОМ – отдаленная мезенхима, МЗП – мезенхима, прилежащая к зубной пластинке

ние разнообразия объёмных показателей ядер является отражением пребывания части мезенхимочитов на этапах дифференцировки.

У зародышей 6,5-недельного возраста продолжается усложнение морфологических преобразований в структурах Ч.-Л.А., более отчётливо обозначаются вестибулярные пластинки, которые

образуются вследствие активно выраженной пролиферации эпителиоцитов и дальнейшего погружения их в подлежащую мезенхиму, вследствие чего формируется преддверие ротовой полости, от вестибулярных пластинок в альвеолярные отростки начинают вращать зубные пластинки [1]. При этом, в зубной пластинке нижней челюсти процес-

сы деления клеток протекают более ускоренными темпами, чем в вестибулярной пластинке, а в вестибулярном эпителии верхнечелюстных зачатков преобладают пролиферативные процессы, в то время как темпы дифференциации его клеток протекают на относительно низком уровне.

В данном возрастном периоде мезенхима обеих челюстей подвергается дивергентной дифференцировке. Перипителиальная ее зона в нижней челюсти характеризуется значительным разнообразием объёмных показателей ядер клеток, которые образуют несколько довольно представительных по размерам классов. Среди них 26 % составляют ядра объёмом 2,0 тыс. у.е., которые образуют на кариограмме вершину с крутым подъёмом и довольно пологим спуском. По 20 % составляют ядра объёмом 1,5 и 2,5 тыс. у.е., а остальные 34 % ядер выходят за пределы 3,0 тыс. у.е. Аналогичная картина наблюдается и в отдаленной от эпителия мезенхиме. В верхней челюсти вершина кариограммы, отражающей размерные показатели ядер мезенхимоцитов, прилежащих к вестибулярному эпителию, имеет плато, образованное двумя наиболее представительными классами ядер объёмами 2,0 и 2,5 тыс. у.е. (по 26 %). В отдалённой же от вестибулярной пластинки мезенхиме значительное количество клеток (36 %) имеет ядра размером 2,0 тыс. у.е. Это, в совокупности с морфологическими данными, свидетельствует о более высоких темпах дифференцировки перипителиальных мезенхимоцитов по сравнению с находящимися в отдалённой от вестибулярного эпителия зоне [1]. Аналогичная картина отмечена нами и в мезенхиме, окружающей зубную пластинку. Тем не менее, вблизи вестибулярной пластинки некоторая часть клеток (12%) содержит ядра объёмом от 3,5 до 5,5 тыс. у.е., в то время как вблизи зубной пластинки таковые отсутствуют. В целом же отмечено, что в данной возрастной группе в верхней челюсти корреляция между объёмными показателями ядер клеток эпителия и прилежащей к нему мезенхимы более тесная, чем в нижней.

В течение 8-й недели эмбриогенеза продолжается изменение положения небных отростков из вертикального на горизонтальное. На поверхности зубных пластинок появляются эпителиальные почки (зачатки молочных зубов). Отчётливо обозначается преддверие ротовой полости, в альвеолярных отростках определяется консолидация костных островков, принимающих участие в формообразовательных процессах челюстей [1, 13]. Всё это, несомненно, сопровождается значимыми изменениями кариометрических характеристик производных эктодермального эпителия и мезенхимы Ч.-Л.А. Анализ полученных данных свидетельствует о том, что для вестибулярной пластинки верхней челюсти свой-

ственна большая однородность образующих её эпителиоцитов, чем нижней. При этом 36 % из них находятся в состоянии дифференцировки, а остальные пребывают в митотическом цикле.

Эпителий зубных пластинок обеих челюстей существенно отличается по своим кариометрическим характеристикам, как от вестибулярного эпителия, так и между собой. Для нижней челюсти характерно наличие 9 классов объёмов ядер, что отражается на конфигурации кариограммы. Она имеет крутой подъём, завершающийся усечённой вершиной, образованной двумя наиболее представительными классами ядер объёмом 1,5 и 2,0 тыс. у.е., которые в совокупности составляют 57 %. В то же время верхнечелюстная зубная пластинка представлена эпителиоцитами лишь с пятью классами ядер, величины которых колеблются в интервале от 1,5 до 3,5 тыс. у.е. Тот факт, что ядра эпителиоцитов зубной пластинки верхней челюсти объёмом от 2,5 до 3,5 тыс. у.е. в совокупности составляют 50 %, свидетельствует о высоких темпах их пролиферативной активности, в то время, как темпы дифференцировки протекают более замедленно, по сравнению с таковыми в нижней челюсти.

Анализ кариометрических данных мезенхимы дёсен, расположенной в области вестибулярных и зубных пластинок, свидетельствует о существенных различиях в темпах пролиферации и дифференцировки её клеточных элементов как в обеих челюстях, так и между непосредственно прилежащей к эпителиальным пластам зонам и находящейся на удалении от них. Так, объёмные показатели ядер перипителиальной мезенхимы десны нижней челюсти заключены в диапазоне от 1,0 до 4,5 тыс. у.е. Кариограмма имеет одну вершину, образованную тремя наиболее представительными в количественном отношении классами ядер (от 1,5 до 2,5 тыс. у.е.), которые в совокупности составляют 84 %. Характерно, что объёмные показатели ядер отдалённой от вестибулярного эпителия мезенхимы заключены в том же диапазоне, кариограмма также одновершинная, однако её вершина смещена на порядок влево и образована тремя основными классами ядер объёмом 1,5-2,0 тыс. у.е., общее количество которых составляет 74 %. Ядра от 2,5 до 4,5 тыс. у.е. составляют всего лишь 16 %. Перипителиальная мезенхима верхней челюсти характеризуется наличием 86 % мезенхимоцитов с ядрами трёх объёмных классов от 1,0 до 2,0 тыс. у.е.

Следовательно, значительное увеличение количества мезенхимоцитов с малыми размерами ядер по сравнению с предыдущим сроком наблюдения напрямую связано с высокими темпами их дифференцировки в сторону клеток фибробластического дифферона как непосредственно в перипителиальной зоне, так и находящихся на не-

которм отдалении от эпителия, что согласуется с данными литературы [2, 4, 7].

Совершенно иная картина наблюдается в мезенхиме, окружающей зубные пластинки. Для нижней челюсти характерно наличие в ней клеток с ядрами 7 классов, среди них 3 класса (объемом от 1,0 до 2,0 тыс. у.е.) составляют 79 %, что отражается на кариограмме очень высоким пиком. При этом более одной трети мезенхимоцитов имеют ядра объемом 1,5 тыс. у.е. Что же касается верхней челюсти, то значительная часть мезенхимоцитов, прилежащих к зубной пластинке, содержит ядра заметно больших размеров, нежели в нижней челюсти. Вершина кариограммы образована неоднородными по величине ядрами 4-х классов, объемы которых колеблются от 1,5 до 3,0 тыс. у.е. Ядра меньших размеров составляют всего лишь 17 %. На этом основании можно констатировать, что мезенхима, окружающая зубную пластинку верхней челюсти, менее дифференцирована, чем таковая в нижней челюсти.

Выводы

Проведенные исследования свидетельствуют о тесной корреляции кариометрических показателей эпителия и подлежащей мезенхимы, участвующих в органогенезе челюстно-лицевого аппарата человека, что подтверждает факт выселения на ранних этапах эмбриогенеза клеток из покрывающего челюстные зачатки эктодермального эпителия и их участия в образовании мезенхимы висцерального отдела головы [8, 13]. По мере дальнейшего становления гистогенетических преобразований и формообразовательных процессов периэпителиальная мезенхима дифференцируется более ускоренно по сравнению с отдаленными от эпителия зонами, что, по-видимому, объясняется межклеточными индукционными взаимодействиями.

Перспективы дальнейших исследований

Планируются кариометрические исследования челюстно-лицевого аппарата человека в раннем плодном периоде (9-12 недель).

Литература: 1. Барсуков А.М. Гисто- і органогенез щелепно-лицьового апарату людини в ранньому періоді пренатального розвитку: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.03.09 – гістологія, цитологія, ембріологія / А.М. Барсуков. – Симферополь, 2012. – 24 с. 2. Берник Н.В. Морфометрический анализ межклеточных взаимоотношений «эпителий-мезенхима» ротовой полости человека в раннем пренатальном периоде онтогенеза / Н.В. Берник, И.Ю. Олейник // Актуальные вопросы морфологии: Междунар. научн. конф., посв. 100-летию со дня рожд. проф. Б.З. Перлина (Кишинеу, 20-22 сент., 2012 г.): труды конф. – Кишинеу, 2012. – С. 206-209. 3. Брусилковский А.И. К методике быстрого определения объема ядра клетки / А.И. Брусилковский, М.В. Поюровский // Деп. ВИНТИ. – К. 1976, № 263-76 Деп. 4. Королёв В.А., Темпы дифференцировки эпителиальных и мезенхимных производных поджелудочной железы у ранних зародышей человека / В.А. Королёв, Л.С. Георгиевская, Ю.П. Апухтин // Крымский журнал эксп. и клин. меди-

цины. 2011. – Т. 1, № 2. – С. 34-36. 5. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабиц. – Киев: Морион, 2000. – 320 с. 6. Хватов Б.П. Ранний эмбриогенез человека и млекопитающих. Пособие по микроскопической технике / Б.П. Хватов, Ю.Н. Шаповалов // Симферополь, 1969. – 183 с. 7. Хесин Я.Е. Размеры ядер и функциональное состояние клеток / Я.Е. Хесин. – М.: Медицина, 1967. – 423 с. 8. Шаповалов Ю.Н. Материалы по эмбриологии человека первых двух месяцев развития / Ю.Н. Шаповалов // Эмбриология и морфология: Тр. Крым. мед. ин-та. – Симферополь, 1961. – Т. 30. – С. 13-68. 9. Шаповалова Е.Ю. Динамика кариометрических характеристик в раннем эмбриогенезе ротовой полости человека / Е.Ю. Шаповалова // Таврический медико-биологический вестник. – 1999. – № 3-4. – С. 126-129. 10. Arnold W.H. Cranio-facial skeletal development in three cases of human synophthalmic holoprosencephalic fetuses / W.H. Arnold, G.H. Sperber, G.A. Machin // Ann. Anat. – 1998. – № 180. – P. 45-53. 11. Le Douarin Nicole M. Cell migrations in embryos / Nicole M. Le Douarin // Cell, 1984. – Vol. 38, № 2. – P. 353-360. 12. O'Rahilly R. Developmental Stages in Human Embryos / R. O'Rahilly, F. Mьller // Contrib. Embryol. – Washington: Carnegie Inst., 1987. – P. 1-306. 13. Sadler T.W. Langman's Medical Embryology / T.W. Sadler. – Ninth edition. – Philadelphia, Baltimore, New York, Toronto: Wippincott Williams Wilkinc, 2004. – 534 p.

КАРИОМЕТРИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЕПТЕЛІО-МЕЗЕНХІМНИХ ВЗЄМОДІЙ У ПРОЦЕСІ РОЗВИТКУ ЩЕЛЄПНО-ЛИЦЬОВОГО АПАРАТУ ЛЮДИНИ. ПОВІДОМЛЕННЯ 1: ЗАРОДКОВИЙ ПЕРІОД ОНТОГЕНЕЗУ

О.М.Барсуков, М.П.Барсуков, О.Ю.Шаповалова, Г.О.Юнсі

Резюме. Використання кариометричного методу дослідження дозволило встановити позитивну кореляцію між ектодермальним епітелієм і прилеглою мезенхімою, які беруть участь у формуванні щелепно-лицьового апарату людини. На початкових етапах його розвитку це підтверджує виселення клітин з епітеліального пласта та їх участь в утворенні мезенхіми. Надалі періепітеліальні мезенхімоцити диференціюються більш прискореними темпами порівняно з тими у віддалених від епітелію зонах.

Ключові слова: щелепно-лицьовий апарат, гістогенез, ембріогенез.

KARYOMETRIC DESCRIPTION OF EPITHELIO-MESENCHYMAL INTERACTIONS IN THE PROCESS OF THE DEVELOPMENT OF MAXILLOFACIAL APPARATUS OF MAN. REPORT 1. TERMINAL PERIOD OF ONTOGENESIS

A.N.Barsukov, N.P.Barsukov, Ye.Ye.Shapovalova, H.A.Yunsi

Abstract. Use of karyometric method of the study permitted to determine a positive correlation between ectodermal epithelium and sublying mesenchyma, taking part in the formation of maxillofacial apparatus of man. At the initial stages of its development it confirms evicton (expulsion) of cells from the epithelial layer and their participation in mesenchyma formation. Later on (subsequently) preepithelial mesenchymocytes differentiate by rapid rates in comparison with the same in the remote from epithelium zones.

Key words: maxillofacial apparatus, histogenesis, embryogenesis.

South Branch of National University of life and Environmental Sciences of Ukraine
Crimean Agrotechnological University
SC "Crimean state medical University named after S.I.Georgievskiy"

Clin. and experim. pathol. - 2012. - Vol. 11, №4 (40). - P. 22-26.

Надійшла до редакції 07.02.2012

Рецензент – проф. І. Ю. Олійник

© А.Н. Барсуков, Н.П. Барсуков, Е.Ю. Шаповалова, Г.А. Юнсі, 2012

І. Р. Бекус

ДВНЗ «Тернопільський державний
медичний університет імені
І. Я. Горбачевського»

АКТИВНІСТЬ ЕНТЕРОСОРБЕНТУ «АЛЬГІГЕЛЬ» (АЛЬГІНАТУ НАТРІЮ) ТА КАРНІТИНУ ПРИ ТОКСИЧНОМУ УРАЖЕННІ ПЕЧІНКИ

Ключові слова: загальні ліпіди,
загальний білок, фосфоліпіди.

Резюме. В експериментальному дослідженні вивчено вплив альгінату натрію на моделі токсичного ураження печінки щурів, викликаного алкогольним отруєнням на тлі тривалого введення солей важких металів. Досліджено, що препарат «Альгігель» покращує і функціональний, і морфологічний стан печінки у щурів. На основі іонообмінної сорбції альгінат натрію утворює в шлунково-кишковому тракті стійкі нетоксичні комплекси з важкими металами, які виводяться кишечником, тим самим запобігаючи потраплянню їх у кров та накопиченню в тканинах.

Вступ

Однією з найважливіших проблем у сучасній медицині є лікування і профілактика захворювань печінки, проблеми якої виникають при впливі на неї найрізноманітніших факторів, у тому числі етанолу та солей важких металів.

Матеріал і методи

Досліди проведені на білих статевозрілих нелінійних щурах-самцях масою тіла 180-200 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію. Моделлю екзотоксикозу слугувала гостра інтоксикація тварин етанолом на тлі 30-денного введення кадмій хлориду і плюмбум ацетату в субтоксичних дозах. Токсичне ураження тварин солями важких металів викликали шляхом внутрішньошлункового введення водного розчину кадмій хлориду в дозі 3,3 мг/кг маси тіла ($0,05 LD_{50}$) та плюмбум ацетату в дозі 11 мг/кг ($0,05 LD_{50}$) щоденно протягом 30 днів [4].

Гостре алкогольне отруєння моделювали шляхом однократного внутрішньошлункового введення етилового спирту, який попередньо розводили в 0,9% розчині натрій хлориду, з розрахунку 12,5 мл 40% розчину етанолу на 1 кг маси [7] на 31-шу добу експерименту.

Уміст загальних ліпідів у сироватці крові визначали за методом [3] принцип якого полягав у тому, що продукти розпаду ненасичених ліпідів після гідролізу сульфатною кислотою взаємодіють з фосфорнованіліновим реактивом з утворенням забарвленого в рожевий колір комплексу, з максимумом поглинання при довжині хвилі 530 нм, фосфоліпіди сироватки крові та гомогенату разом із білками крові осаджували трихлороцтовою кислотою для видалення неліпідних домішок. В одержаному осаді визначали колориметрично вміст фосфору у гомогенаті та проводили екстракцію фосфогліцеридів етанол-ефірною і хлороформ-метаноловою сумішами.

Обговорення результатів дослідження

Важливим завданням терапії екзогенних інтоксикацій, поряд з використанням антиоксидантів, засобів метаболічної дії, мембранопротекторів, є також зниження системної концентрації токсичних сполук в організмі. Одним із таких підходів до проблеми очищення організму від сторонніх речовин і продуктів метаболізму є застосування еферентних методів лікування, зокрема, ентеросорбції.

Карнітин має позитивний вплив на ліпідний статус печінки. У той же час рівня норми досліджувані показники в крові та печінці уражених тварин під впливом карнітину не досягають [1, 2]. У зв'язку з цим було використано комбінацію карнітину та ентеросорбенту альгінату натрію.

Ми використовували 2% розчин карнітину, який вводили внутрішньо-шлунково з розрахунку 50 мг/кг маси тварини протягом усього експерименту [6]. Ентеросорбент «Альгігель» (альгінат натрію) вводили внутрішньошлунково в дозі 400 мг щоденно протягом усього терміну експерименту [5].

Як видно з рисунка 1, введення карнітину та альгінату натрію сприяло зниженню концентрації загальних ліпідів на третю добу експерименту на 26 % у тканині печінки порівняно з ураженими тваринами. На п'яту добу цей показник становив 70,8 г/кг у тканині печінки, що становить 79 % від рівня в уражених тварин відповідно. До 7-ї доби концентрація загальних ліпідів становила 77 % у тканині печінки порівняно з нелікованими тваринами.

Під впливом карнітину та альгінату натрію спостерігалася нормалізація ще одного показника – співвідношення ліпіди/білок. Провівши аналіз отриманих результатів, які представлені у таблиці 1, ми зафіксували, що досліджуваний розрахунковий показник на третю добу вірогідно знижувався у печінці і в плазмі крові на 62 та 59 % у порівнянні з ураженими тваринами. На п'яту

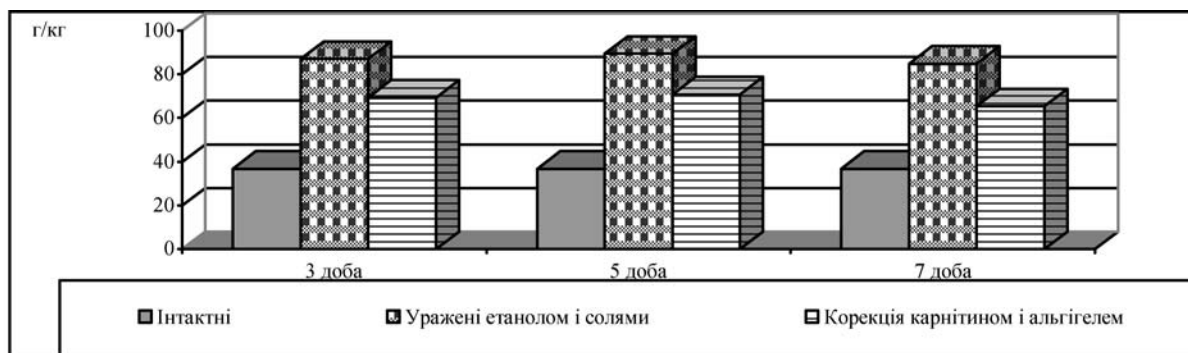


Рис. 1. Уміст загальних ліпідів у тканині печінки тварин

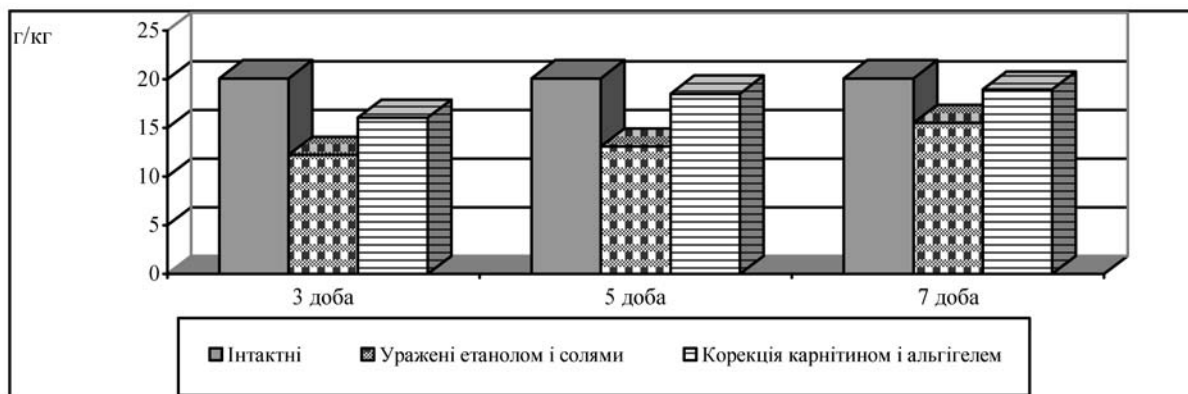


Рис. 2. Уміст фосфоліпідів у тканині печінки тварин

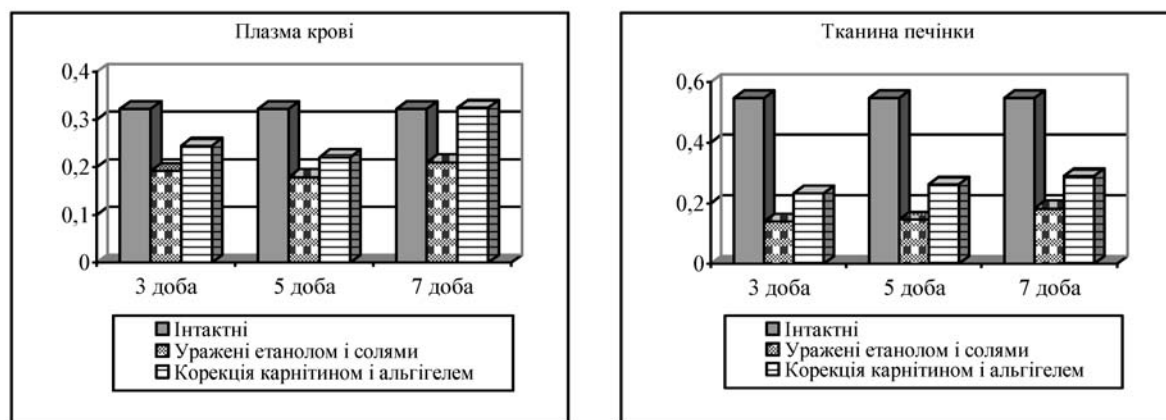


Рис. 3. Зміни співвідношення фосфоліпідів/загальні ліпіди в плазмі крові та тканині печінки тварин

добу показник у плазмі крові був на 52 % нижчим від рівня в уражених тварин, а у тканині печінки – на 75 %. На сьому добу вираховане співвідношення в плазмі крові було нижчим від рівня в уражених тварин на 106 %, а в тканині печінки було близьким до показника у інтактних тварин.

Стосовно концентрації фосфоліпідів, то у плазмі крові вона мала тенденцію до поступового зростання, однак результати були не вірогідними порівняно з ураженими тваринами. Дещо інші зміни спостерігали в тканині печінки після корекції (рис. 2).

Зокрема, на третю добу концентрація фосфоліпідів перевищувала рівень уражених тварин

на 32 %, однак була на 25 % нижчою від рівня в інтактних тварин. На п'яту добу нами зафіксовані подібні зміни – зростання на 41 %. До 7-ї доби концентрація фосфоліпідів у печінці тварин, яким проводили корекцію карнітином і альгігелем, вірогідно не відрізнялася від аналогічного показника інтактних тварин.

Позитивний вплив корекції карнітином і альгігелем позначився і на співвідношенні фосфоліпідів/загальні ліпіди. Результати, зображені на рисунку 3 вказують на те, що в плазмі крові даний показник зростав і на 3-тю добу перевищував рівень в уражених тварин на 29 %. На 5-ту добу експерименту

Вплив карнітину і альгігелю на співвідношення ліпідів/білок у плазмі крові та печінці щурів із гострим алкогольним отруєнням на тлі 30-денного введення кадмій хлориду та пліумбум ацетату (M±m, n=6)

Інтактні тварини	Група тварин					
	група I уражені етанолом, кадмій хлоридом та пліумбум ацетатом			група II при корекції карнітином і ентеросорбентом «Альгігель»		
	3 доба	5 доба	7 доба	3 доба	5 доба	7 доба
	Плазма крові					
0,067±0,007	0,180 ±0,009 p ₁ <0,001	0,202 ±0,006 p ₁ <0,001	0,190 ±0,006 p ₁ <0,001	0,113 ±0,012 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05	0,133 ±0,008 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05	0,092 ±0,012 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05
	Тканина печінки					
0,47±0,04	0,78 ±0,06 p ₁ <0,001	0,86 ±0,07 p ₁ <0,001	0,72 ±0,04 p ₁ <0,001	0,09 ±0,01 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05	0,08 ±0,01 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05	0,08 ±0,01 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05

розраховане нами співвідношення перевищувало рівень уражених тварин на 19 %, а на 7-му – на 53 %, що навіть вище за рівень в інтактних тварин.

У печінці спостерігали аналогічні зміни – достовірне зростання відношення фосфоліпідів до загальних ліпідів. На 3-тю добу дослідження показник становив 166 % від рівня уражених тварин, на 5-ту – 178 % і на сьому – 158 %, однак це майже удвічі менше, ніж показник інтактних тварин.

Висновки

Отримані нами результати вказують на те, що застосування карнітину і альгігелю з метою корекції порушень обміну ліпідів, викликаних гострим отруєнням етанолом на тлі 30-денного введення субтоксичних доз кадмій хлориду і пліумбум ацетату приводило до нормалізації більшості показників.

Перспективи подальших досліджень

Буде продовжено вивчення даної проблеми з метою використання зазначених речовин у клінічній практиці.

Література. 1. Бекус І. Р. Вплив карнітину хлориду на показники ліпідного обміну у тварин з гострим алкогольним отруєнням на тлі тривалої інтоксикації кадмію хлоридом та свинцю ацетатом / І. Р. Бекус // Медична хімія. – 2009. – Т. 11, № 2. – С. 65–70. 2. Бекус І. Р. Застосування карнітину хлориду для корекції токсичної дії етанолу та солей важких металів / І. Р. Бекус, І. М. Кліш, М. В. Чорна // Здобутки клінічної і експериментальної медицини : підсумкова науково-практична конф. : тези доп. – Тернопіль, 2009. — С. 110. 3. Биохимические методы исследования в клинике / под ред. Покровского А. А. – М. : Медицина, 1969. – С. 18, 287, 292. 4. Герасименко Т. И. Оценка комбинированного действия бинарных смесей свинец-медь и свинец-цинк / Т. И. Герасименко, С. Г. Домнин, О. Ф. Рослий, А. А. Федорук // Медицина труда и промышленная экология. – 2000. – № 8. – С. 36–39. 5. Дмитруха Н. М. Вплив альгігелю кальцію на стан неспецифічної резистентності організму білих щурів при свинцевій інтоксикації / Н. М. Дмитруха // Сучасні проблеми токсикології. – 2004. – № 4. – С. 15–17. 6. Сидоряк Н. Г. Влияние L-карнитина на перекисное окисление липидов

и липидный состав сыворотки крови при гемической гипоксии / Н. Г. Сидоряк, Д. В. Волгин // Укр. биохим. ж. – 1996. – Т. 68, № 5. – С. 54–58. 7. Effect of chronic ethanol treatment on peroxisomal acyl-CoA oxidase activity and lipid peroxidation in rat liver and heart / [L. F. Panchenko, S. V. Pirozhkov, S. V. Popova, V. D. Antonenkov] // Experientia. – 1987. – Vol. 43, № 5. – P. 580–581.

АКТИВНОСТЬ ЭНТЕРОСОРБЕНТА «АЛЬГИГЕЛЬ» (АЛЬГИНАТА НАТРИЯ) И КАРНИТИНА ПРИ ТОКСИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЯХ ПЕЧЕНИ.

И. Р. Бекус

Резюме. В экспериментальном исследовании изучено влияние альгината натрия на модели токсического поражения печени крыс, вызванного алкогольным отравлением на фоне длительного введения солей тяжелых металлов. Доказано, что препарат «Альгигель» улучшает и функциональное, и морфологическое состояние печени у крыс. На основе ионообменной сорбции альгинат натрия образует в желудочно-кишечном тракте устойчивые нетоксичные комплексы с тяжелыми металлами, которые выводятся кишечником, тем самым предотвращая попадание их в кровь и накоплению в тканях.

Ключевые слова: общие липиды, общий белок, фосфолипиды.

ACTIVITY OF ENTEROSORBENT «ALGIGEL» (SODIUM ALGINATE) AND CARNITINE IN CASE OF TOXIC LIVER DAMAGE

I.R. Bekus

Abstract. In an experimental study the effect of sodium alginate on the model of toxic liver damage in rats caused by alcohol poisoning against background of long-term administration of heavy metals salts was investigated. It has been proved that the medicine «Algigel» improves functional and morphological state of the liver in rats. On the basis of ion-exchange sorption sodium alginate forms stable complexes with toxic heavy metals in the gastrointestinal tract, which are derived by intestine, thereby preventing their penetration into the blood and accumulation in tissue.

Key words: total lipids, total protein, phospholipids

State Medical University named after I. Ya. Horbachevsky (Ternopil)

Clin. and experim. pathol. - 2012. - Vol. 11, №4 (40). - P.27-29.

Надійшла до редакції 07.02.2012

Рецензент – проф. Т.М. Христинч

© I. Р. Бекус, 2012

УДК 611.441.018.08

Т. М. Бойчук
А. А. Ходоровська
К. М. Чала
Г. М. Чернікова
¹С. Б. Єрмоленко

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА ПОЛЯРИЗАЦІЙНІ ВЛАСТИВОСТІ ТКАНИН НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ ІНТАКТНИХ ЩУРІВ

Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці
Чернівецький національний
університет ім. Ю. Федьковича¹

Ключові слова: надниркова
залоза, морфологія, кортизол,
лазерна поляриметрия.

Резюме. У роботі вивчалися морфофункціональні особливості та поляризаційні властивості тканини надниркових залоз на основі гістологічних зрізів. Дослідження методом лазерної поляриметрії тканини надниркових залоз інтактних щурів показали її поляризаційні властивості в нормі.

Вступ

За останнє десятиліття можливості використання методів лазерної поляриметрії для визначення властивостей біологічних тканин є ще одним із методів, що дозволяє виявити просторово розгалужені властивості об'єкта і визначити наявність розподілу ділянок дисипації та отримати локальну високочастотну інформацію, тому вивчення поляризаційних властивостей для визначення морфофункціональних особливостей біологічних тканин, а саме: тканини надниркової залози дозволяє виявити просторово розгалужені властивості об'єкта та отримати локальну інформацію про залозисті клітини надниркової залози. У результаті чисельних досліджень методів біомедичної діагностики встановлено [1], що особливістю будови біологічних тканин є двокомпонентна аморфно-кристалічна структура. Використання лазерів у біомедичній оптиці зумовило розвиток напрямку досліджень – лазерної поляриметрії біологічних тканин, яка заснована на статистичному аналізі поляризаційно-неоднорідних об'єктних полів [3,7]. Поле випромінювання, розсіяного біологічною тканиною, стає носієм інформації про їх властивості. Така інформація міститься у фотометричних, спектральних, поляризаційних і кореляційних характеристиках світлових коливань [5]. Однак залишаються мало вивченими питання використання методів лазерної поляриметрії та інших методів дослідження морфофункціональних особливостей надниркової залози, що є актуальним для диференційної діагностики її патологічних процесів [6].

Мета дослідження

Вивчити морфофункціональні особливості та поляризаційні властивості тканин надниркової залози інтактних щурів оптично тонких зрізів.

Матеріал і методи

Дослідження проведені на 20 білих статевозрілих щурах-самцях із вихідною масою тіла 100-150 г. Для дослідження морфологічної будови надниркової залози її фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну з триразовою зміною фіксатора, зневоднювали в спиртах зростаючої концентрації, після чого заливали в парафінові блоки. Виготовляли гістологічні зрізи товщиною 5-6 мкм, забарвлювали гематоксилін-еозином та вивчали у світлооптичному мікроскопі БЮЛАМ Р-12. Для вивчення функціональних особливостей кіркової речовини надниркової залози визначали її глюкокортикоїдну функцію шляхом дослідження вмісту кортизолу в плазмі крові тварин. Кров забирали після декапітації, як стабілізатор використовували гепарин. Дослідження вмісту гормону в плазмі крові виконували за допомогою імуноферментного аналізу з використанням набору реагентів Кортизол-ИФА (ООО „Хема-Медика”, Росія). Поляризаційні зображення тканини надниркової залози отримували за допомогою мікрооб'єктива, які проектувалися в площину світлочутливої площадки (800x600 пікселів) CCD-камери, яка забезпечувала діапазон вимірювання структурних елементів біологічних тканин для таких розмірів: 2 мкм – 2000 мкм. Для оцінки діагностичних можливостей статистичного аналізу зображень тканини кіркової речовини надниркової залози досліджувалися незабарвлені гістологічні зрізи (20 препаратів) фізіологічно нормальної залози інтактних тварин.

Обговорення результатів дослідження

У ході експерименту встановлено, що розміри надниркових залоз інтактних тварин дорівнюють $3600,00 \pm 32,85$ мкм x $2150,00 \pm 18,74$ мкм. Ко-

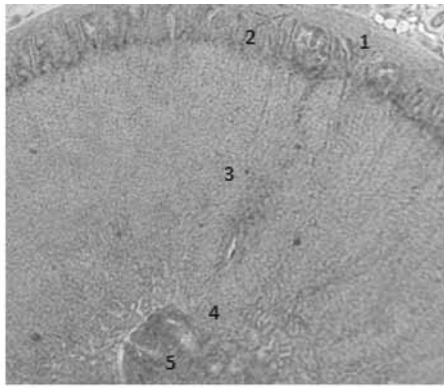


Рис. 1. Морфологічна будова надниркової залози інтактних шурів

1 – капсула; 2 – клубочкова зона кори; 3 – пучкова зона кори; 4 – сітчаста зона кори; 5 – мозкова речовина. Забарвлення гематоксилін-еозином. $\times 180$

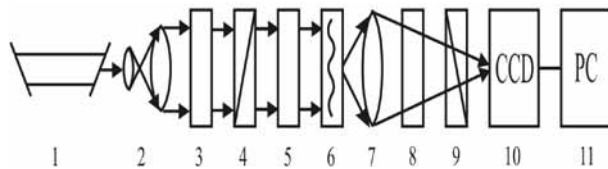


Рис. 2. Оптична схема досліджень поляризаційних зображень гістологічних зрізів тканин кіркової та мозкової речовини надниркової залози

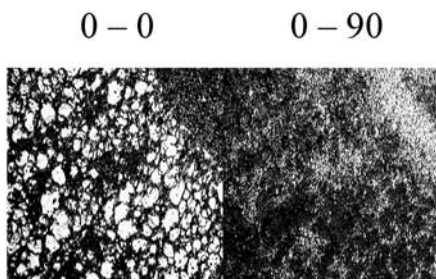


Рис. 3. Поляризаційні зображення оптично тонких зрізів тканини клубочкової зони кіркової речовини надниркової залози, одержані для співосьових (0 – 0) та перехрещених (0 – 90) поляризатора і аналізатора

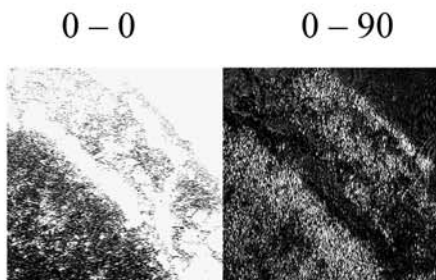


Рис. 4. Поляризаційні зображення оптично тонких зрізів тканини пучкової зони кіркової речовини надниркової залози, одержані для співосьових (0 – 0) та перехрещених (0 – 90) поляризатора і аналізатора

ефіцієнт співвідношення маси надниркових залоз до 100 г маси тіла становить $29,46 \pm 3,10$. Дослідження виконані на світлооптичному рівні показали, що клітини клубочкової зони кори надниркових залоз невеликі за розмірами, в цитоплазмі містять незначну кількість рівномірно розташованих секреторних гранул.

У паренхімі пучкової зони кіркової речовини надниркових залоз візуалізується велика кількість світлих клітин. Ядра цих клітин світлі, крупні, з чітко визначеними ядерцями. Цитоплазма світла і губчаста, багата на вакуолі, що свідчить про високий вміст ліпідних включень. Поряд із цим, спостерігається незначна кількість темних клітин, багатих на рибосоми, що дозволяє простежити активний синтез гормонів, що в подальшому забезпечує стероїдогенез. Паренхіма сітчастої зони представлена світлими сексокортикоїдними клітинами округлої або кубічної форми, цитоплазма яких більш щільна та менш вакуолізована порівняно з адренкортикоцитами пучкової зони. Строма представлена пухкою сполучною тканиною, трабекули якої найкраще виражені у найглибшій зоні кори (рис.1).

При проведенні імуноферментних досліджень встановлено, що вміст кортизолу в плазмі крові інтактних тварин становив $98,14 \pm 38,37$ нмоль/л.

Дослідження поляризаційних зображень тканини кіркової та мозкової речовини надниркової залози представлені оптичною схемою (рис. 2). Освітлення проводилося паралельним ($\varnothing = 10^4$ мкм) пучком He-Ne лазера ($\lambda = 0.6328$ мкм, $W = 5.0$ мВт). Поляризаційний освітлювач складається з чотирьоххвильових пластинок 3; 5 і поляризатора 4, що забезпечує формування лазерного пучка з довільним азимутом $0^\circ \leq \alpha_0 \leq 180^\circ$ або еліптичністю $0^\circ \leq \beta_0 \leq 90^\circ$ поляризації.

Поляризаційні зображення представлені на (рис. 3, 4, 5, 6) оптично тонких гістологічних зрізів тканин кіркової та мозкової речовини надниркової залози в нормі (коефіцієнт ослаблення $\tau \leq 0,1$, геометрична товщина 40 мм) одержані для співосьових (0 – 0) та перехрещених (0 – 90) поляризатора 4 і аналізатора 9.

Аналіз поляризаційних зображень виявив значну діагностичну чутливість моментів вищих порядків розподілів інтенсивності зображення оптично тонких гістологічних зрізів усіх зон кіркової та мозкової речовини надниркової залози [4]. Отже, одержані результати дослідження корелюють із попередніми даними статистичних досліджень поляризаційних властивостей інших біологічних тканин (дерма шкіри, м'язова тканина) [2,5].

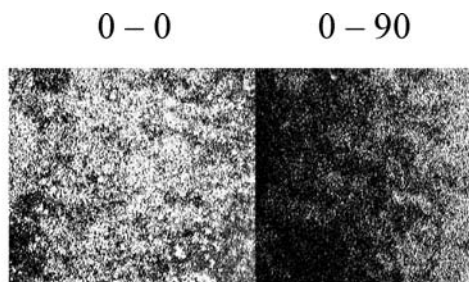


Рис. 5. Поляризаційні зображення оптично тонких зрізів тканини сітчастої зони кіркової речовини надниркової залози, одержані для співосьових (0 – 0) та перехрещених (0 – 90) поляризатора і аналізатора

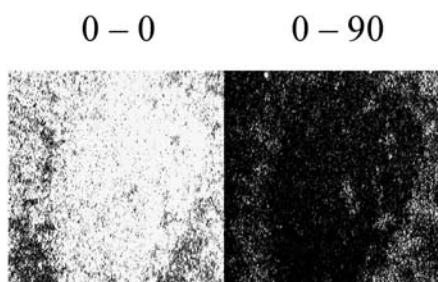


Рис. 6. Поляризаційні зображення оптично тонких зрізів тканини мозкової речовини надниркової залози, одержані для співосьових (0 – 0) та перехрещених (0 – 90) поляризатора і аналізатора

Висновок

Виконані світлооптичні, імуноферментні та поляризаційні дослідження у інтактних тварин дозволили встановити параметри норми поляризаційних властивостей тканини кіркової речовини надниркової залози в щурів та виявили більшу чутливість поляризаційних зображень одержаних як для співосьових, так і для перехрещених поляризаторів і аналізаторів відносно світлооптичних методів дослідження.

Перспективи подальших досліджень

Перспективним у даному напрямку є вивчення поляризаційної структурності тканини надниркової залози за умов впливу патогенного чинника.

Література. 1. Поляризаційна корелометрія біологічних тканин людини / Ушенко О.Г., Пішак В.П., Пересунько О.П., та ін. – Чернівці: Рута, 2007. – 606с. 2. Ванчуляк О. Я. Поляризаційно-кореляційний аналіз динаміки зміни мікроструктури м'язової тканини / О. Я. Ванчуляк, О. Г. Ушенко, В. Т. Бачинський // Клін. та експерим. патол. – 2002. – Т. 1, № 1. – С. 69-74. 3. Ушенко О.Г. Лазерна поляриметрія фазово-неоднорідних об'єктів і середовищ / Ушенко О.Г. – Чернівці: Медакадемія, 2000. – 256 с. 4. Ушенко О. Г. Лазерна поляризаційна морфологія біоло-

гічних тканин: статистичний і фрактальний підходи: Монографія / О. Г. Ушенко, В. П. Пішак, О. В. Ангельський, та ін. – Чернівці: Колір-Друк, 2007. – 314 с. 5. Тучин В.В. Исследование биотканей методами светорассеяния / В.В. Тучин // Успехи физ. наук. – 1997. – Т.167. – С.517-539. 6. Laser polarimetry tomography of biotissue pathological changes / S. Yermolenko, O. Angelsky, A. Ushenko [et al.] // Proc. SPIE. – 2001. – Vol. 4425. – P. 117-123. 7. A.G.Ushenko Laser Polarimetry of Biological Tissue. Principles and Applications / A.G.Ushenko, V.P.Pishak // in Coherent-Domain Optical Methods. Biomedical Diagnostics, Environmental and Material Science, ed. V.Tuchin. - Kluwer Academic Publishers, 2004. – P.67.

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ И ПОЛЯРИЗАЦИОННЫЕ СВОЙСТВА ТКАНЕЙ НАДПОЧЕЧНЫХ ЖЕЛЕЗ ИНТАКТНЫХ КРЫС

Т.М.Бойчук, А.А.Ходоровская, К.Н.Чала, Г.М.Черникова, С.Б.Ермоленко

Резюме. В работе изучались морфофункциональные особенности и поляризационные свойства тканей надпочечных желез на основе гистологических срезов. Исследование методом лазерной поляриметрии ткани надпочечных желез интактных крыс показали ее поляризационные свойства в норме.

Ключевые слова: надпочечник, морфология, лазерная поляриметрия.

UDK 611.441.018.08

MORPHOFUNCTIONAL PECULIARITIES AND POLARIZING PROPERTIES OF THE SUPRARENAL GLAND TISSUE OF INTACT RATS

T.M. Boichuk, A.A. Khodorovska, K.M. Chala, G.M. Chernikova, S.B.Ermolenko

Purpose. The morphofunctional peculiarities and polarizing properties of the tissue of the suprarenal gland of intact rats in optically thin sections were studied.

Design. The morphological structure of the gland was studied with light microscope. Unstained, removed of paraffin, and optically thin histological sections were researched to estimate statistical analysis of images.

Findings. Statistical approach in the analysis of polarizing images detected a significant diagnostic sensitivity of the moments of high orders in distribution intensity of image for optically thin histological sections of suprarenal gland tissue.

Research limitations. Investigation of statistical structure in distribution intensity of polarizing images for sections of suprarenal gland confirmed the effect of laser polarimetry methods in the differentiation of physiological state in different types of biological tissues.

Originality. Use of laser polarimetry methods as well as light microscopy for identification of morphological features in glandular cells structure of the suprarenal gland is actual for differential diagnosis of the gland pathological processes.

Key words: suprarenal gland, morphology, laser polarimetry.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

¹ - Chernivtsi' National University named after Yu.Fedkovich (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2012. - Vol. 11, №4 (40). - P.30-32.

Надійшла до редакції 07.02.2012

Рецензент – проф. В.М.Шаплавський

© Т.М.Бойчук, А.А.Ходоровська, К.М.Чала, Г.М.Черникова, С.Б.Ермоленко, 2012

УДК 616.61-616.611-002-07-08

Є. А. Бурлака

Національний медичний університет імені
О.О. Богомольця (бульвар
Т. Шевченка, 13, м. Київ, Україна, 01601)
Каролінський інститут (Karolinska
Institutet, Department of Woman's and
Children's Health, Q2:09 Astrid Lindgren
Children's Hospital, 171 76 Stockholm,
Sweden)

ЕФЕКТОРИ АПОПТОЗУ ПРИ ПРОГРЕСУВАННІ ХРОНІЧНОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТУ У ДІТЕЙ

Ключові слова: хронічний гломеру-
лонефрит, прогресування, апоптоз,
Вах, каспаза-8.

Резюме. Показано, що розвиток апоптозу при ХГН у дітей залежить від активації зовнішнього сигнального шляху, ефектором якого є каспаза-8, та внутрішнього мітохондріального сигнального шляху, про що свідчить зростання активності про-апоптозного фактора Вах. Виявлено залежність експресії та топічної локалізації Вах від ступеня патоморфологічних порушень при фокально-сегментарному гломерулосклерозі. Отримані дані є перспективними в плані удосконалення схем лікування дітей з ХГН з використанням терапевтичних впливів, що можуть безпосередньо та опосередковано впливати на апоптоз, зокрема засобів, що впливають на запалення (кортикостероїди, імуносупресори, антиоксиданти) та знижують фіброз, альбумінурію (інгібітори АПФ).

Вступ

Хронічні захворювання нирок з ураженням гломерулярного сегмента нефрону можуть виникнути в результаті впливу ряду етіопатогенетичних факторів. Однак, незважаючи на широкий спектр патологічних процесів, які можуть викликати пошкодження нирок, істотні втрати нефронів провокує загальний синдром, який характеризується клінічно системною артеріальною гіпертензією, протеїнурією, фіброзом. Патоморфологічно кінцевим результатом втрати функції нирок є інтерстиціальний фіброз, гломерулярний склероз, формування атубулярних клубочків [1].

Протеїнурія виникає при пошкодженні гломерулярного фільтраційного бар'єра, та посилюється за рахунок клубочкової капілярної гіпертензії. В результаті цього надлишок білка в ультрафільтраті сягає просвіту проксимальних каналців [2]. Фільтровані білки засвоюються проксимально тубулярними клітинами шляхом ендцитозу і стимулюють продукцію цитокінів, які виділяються в інтерстицій та є активаторами макрофагів, міграції лімфоцитів, проліферації фіброblastів і збільшення виробництва зовнішньоклітинного матриксу. Крім того, білок ультрафільтрату є безпосереднім активатором апоптозу. [2-4].

Апоптоз є запрограмованою смертю клітини та механізмом їх делеції, що за фізіологічних умов бере участь у процесах відновлення тканин, ембріогенезі, гормон-залежній атрофії. Процес розвитку апоптозу перебуває під контролем акти-

ваторних сигналів, які можуть діяти як позаклітинно (зовнішні індуктори) так і внутрішньоклітинно (внутрішні індуктори). Позаклітинні сигнали включають у себе токсини, гормони, фактори росту, радикальні форми кисню [5,6]. Апоптоз супроводжує життєдіяльність усіх органів та систем організму. Його позитивний вплив реалізується, зокрема, при елімінації клітин у зонах гіперцелюлярності, що виникають при гострому запаленні, фізіологічному ремоделюванні тканин. [7,8]. Контроль апоптозу визначається рівнем активності факторів про- та антиапоптозного впливу. Зміщення балансу в бік зростання активності проапоптозних факторів відбувається під впливом таких ініціальних чинників як клітинна гіпоксія, окисний стрес, запалення [3,9].

Дослідження молекулярних процесів, що лежать в основі порушення функції нирок під впливом протеїнурії, та морфологічних субстратів пошкодження, вимагають додаткового дослідження з метою створення нових підходів до лікування.

Мета роботи

Дослідити ефектори сигнального шляху апоптозу при ХГН у дітей.

Матеріал і методи

Дизайн дослідження – одномоментне (cross-sectional study), об'єкт – 56 пацієнтів (віком від 5 до 18 років) з активною стадією нефротичної форми ХГН, які перебували на стаціонарному

лікуванні в клініці дитячої нефрології ДУ «Інститут нефрології АМН України» (клінічна база – ДКЛ №7 м. Києва) в 2009-2012 роках. Стан КФ було оцінено з використанням стандартної формули Шварца в мл/хв/1.73 м².

Залежно від стану функції нирок хворі були розподілені на групи: ХЗН I (швидкість КФе⁹⁰ 30-89 мл/хв/1.73 м²) – n=29, ХЗН II-III (швидкість КФ 30-89 мл/хв/1.73 м²) – n=17. Пацієнти з швидкістю КФ < 30 мл/хв/1.73 м² були виключені з дослідження. Групу контролю склали 15 умовно здорових дітей, яким в ході клініко-лабораторного обстеження були виключені захворювання нирок.

Комплекс обстеження, окрім загальноприйнятих методик (огляд, моніторинг артеріального тиску, загальний та біохімічний аналізи крові, визначення добової протеїнурії, вивчення сечового осаду та концентраційної спроможності нирок, УЗД органів черевної порожнини, тощо), включав визначення показників у крові хворих, які є показниками апоптозу.

Визначення рівнів факторів проапоптозного фактора Вах, каспази-8 проводили з використанням методу Western Blotting. Для підготовки зразків плазму та суспензію нейтрофілів хворих розводили в буфері (50 mM Tris/HCl (pH 7.4), 50 mM NaCl, 1 mM EDTA, 0,5 mM дигіотреїтол, 0,5% деоксихлорат натрію, 1,5% NP-40, 1 mM фенілметилсульфоніла флюорит) у співвідношенні 1:100. До зразка додавали інгібітори протеаз (Protease cocktail inhibitor, Roche Diagnostics, USA) в співвідношенні 1:1000 до кінцевого об'єму. Розрахунок об'єму зразків при нанесенні в гель для електрофорезу виконано з урахуванням концентрації загального білка плазми обстежених та суспензії клітин за методом Бредфорда (Bio-Rad protein assay, США).

Електрофорез зразків проводили в 12,5% поліакриламідному гелі з наступним трансфером на полівінілден-дифлюоридні мембрани та блокуванням мембран у 5% знежиреному молоці на TBS-T (136 mM NaCl, 10 mM Tris, 0,05% Tween 20). Інкубацію з первинними антитілами (Rabbit anti-Waх-3Ab, BD Transduction Laboratories, Rabbit polyclonal caspase-8, Abcam) у співвідношенні 1:500 проводили протягом 12 годин при температурі 4С. Як вторинні антитіла використовували Anti-rabbit horsredish peroxidase Ab (GE Healthcare) у концентрації 1:3000 з інкубуванням протягом 1 години при кімнатній температурі. Після відмивання мембран за допомогою TBS-T проведено візуалізацію білків із використанням хеїлюмінісцентного субстрату ECL (GE Healthcare). Для контролю об'єму зразків, нанесених у гель при електрофорезі, використано β-актин.

Імуногістохімічне визначення експресії факторів

системи контролю апоптозу визначали на біотичному матеріалі дітей із морфологічною формою хронічного гломерулонефриту фокального сегментарного гломерулосклерозу. Зрізи тканини нирок були відмиті від парафіну, дегідратовані. Як первинні антитіла використовували поліклональні антитіла анти-Waх (розведення 1:200). Як вторинні флуоресцеїн-вмісні вторинні антитіла використовували Alexa 488 Ab (Invitrogen, USA, розведення 1:500). Ядра клітин візуалізувалися за допомогою 4,6-діаміно-2-феніліндолу (DAPI, 1,5 мкг/мл), що додавався з фосфатним буфером при останньому відмиванні зрізів. Перед мікроскопією скельця з клітинами покривалися Immu-Mount (Thermo Shandon, Midland, Canada).

Отримання знімків проводилася з використанням Leica TCS SP інвертованого скануючого лазерного конфокального мікроскопа з використанням x40/1.4 N.A. олійно-імерсійного об'єктива. Знімки були опрацьовані з використанням програмного забезпечення Leica. Оптична товщина зрізу становила 1-2 мкм.

Матеріал опрацьовано з використанням методів варіаційної статистики (STATISTICA 6.0) та непараметричних статистичних підходів (Mann-Whitney test). Результати представлено як Mean±SEM, статистично вірогідним вважався рівень P<0.05.

Обговорення результатів дослідження

Дослідження рівня активації проапоптозного фактору при ХГН у дітей виявило значне підвищення експресії Вах. При цьому, ступінь активації залежить від наявності порушення функції нирок. Так, при збереженій функції (ХЗН I ст.) експресія Вах була підвищена до 60.3±7.5%, порівняно з контролем. При зниженні КФ (ХЗН II-III ст.) спостерігалось підвищення рівня показника на 90.1±9.8% (p<0.01 та p<0.001, відповідно, в порівнянні з групою Контролю) (рис. 1).

Дослідження рівня активності проапоптозного ефектора каспази-8 виявило значне підвищення його експресії у всіх обстежених пацієнтів. При цьому, ступінь активації каспази-8 залежить від наявності порушення функції нирок. Так, при збереженій функції (ХЗН I ст.) експресія каспази-8 була підвищена на 24.8±4.3%, порівняно з контролем (p<0.01). При зниженні КФ (ХЗН II-III ст.) спостерігалось зростання активності каспази-8 на 27.5±5.9% (p<0.001, в порівнянні з групою Контролю). При цьому, при порівнянні активності каспази-8 між двома групами пацієнтів з ХГН, достовірної різниці не виявлено (рис. 2).

Було проаналізовано рівні експресії та топічну локалізацію Вах у пацієнтів з морфологічним варіантом хронічного гломерулонефриту фокальний сегментарний гломерулосклероз, асоційова-

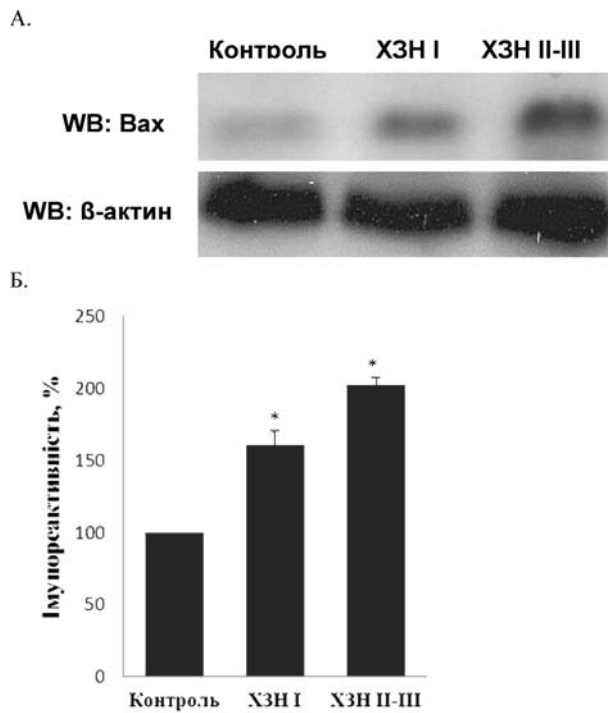


Рис. 1. Рівні активності Вах у дітей з ХГН. А – рівні Вах; Б – імунореактивність Вах; *- $p \leq 0,05$

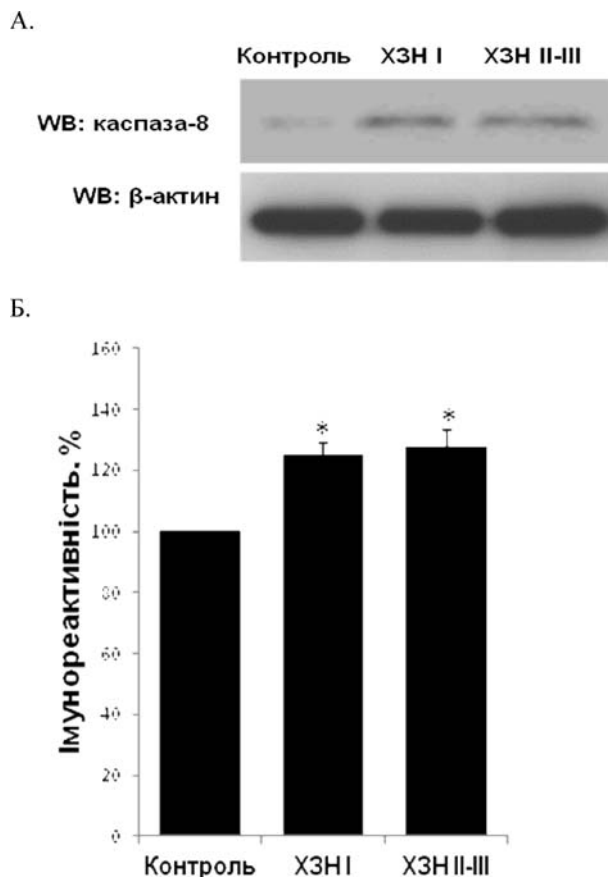


Рис. 2. Рівні активності каспази-8 у дітей з ХГН. А – рівні каспази-8; Б – імунореактивність; *- $p \leq 0,05$

ним із запаленням.

Результати проведеного аналізу рівня експресії

про-апоптозного фактора Вах в зрізах біопсійного матеріалу нирок дітей із морфологічною формою хронічного гломерулонефриту фокально-сегментарний гломерулосклероз з ознаками запалення виявив наявність високого рівня експресії Вах як у клубочку так і в тубуло-інтерстиційному сегменті. При цьому, вищий рівень імуносигналу був зафіксований у клубочках із рівнем склерозу II-III ст. При повному склерозування клубочка високий рівень експресії Вах локалізується в оточуючому тубуло-інтерстиційному сегменті (рис. 3).

Апоптоз є регульованим механізмом смерті клітин. Каспази, що належать до родини цистеїнових протеаз, є центральними регуляторами апоптозу. Існують два сигнальних шляхи активації апоптозу. Внутрішній сигнальний шлях активується за рахунок впливу різноманітних стимулів, вплив яких не вимагає взаємодії з рецепторами [3]. При цьому активуються внутрішньоклітинні сигнали, які діють безпосередньо на мітохондрії, що призводить до змін у їх внутрішній мембрані, відкриття мітохондріальних транзитних пор, втрати трансмембранного потенціалу мітохондрій і вивільнення проапоптозних білків із міжмембранного простору мітохондрій у цитозоль. Друга група проапоптозних білків, які беруть участь в активації внутрішнього сигнального шляху, - AIF, ендонуклеаза G та CAD, реалізуються з мітохондрій. CAD транслокується в ядро, де після розщеплення каспази-3, призводить до фрагментації ДНК [3,10].

Контроль і регулювання внутрішнього сигнального шляху апоптозу відбувається за участю білків родини Bcl-2. Bcl-2 беруть участь у регуляції проникності мембран мітохондрій та представлений, як проапоптозними так і антиапоптозними білками. До антиапоптозних належать Bcl-2, Bcl-x, Bcl-XL, Bcl-XS, Bcl-W, BAG, до проапоптозних - Bcl-10, Вах, Bak, Bid, Bad, Бік, Blk [5,11].

Отримані нами результати свідчать про те, що при ХГН у дітей молекулярним механізмом розвитку апоптозу є активація як внутрішнього, так і зовнішнього сигнального шляху апоптозу, про що свідчить активація проапоптозного білка Вах та апоптозного ефектора каспази-8. Імуногістохімічно виявлено різницю рівнів експресії Вах при рівних стадіях ФСГС. Останнє є доказом того, що дисбаланс активності Вах бере участь у розвитку гломерулярного апоптозу на ранніх етапах ФСГС, та тубулоінтерстиційного апоптозу при більш виражених стадіях ФСГС.

Група внутрішньоклітинних протеаз, званих каспаз, несуть відповідальність за активацію апоптозу клітини за рахунок активації, так званого, зовнішнього сигнального шляху апоптозу. Кас-

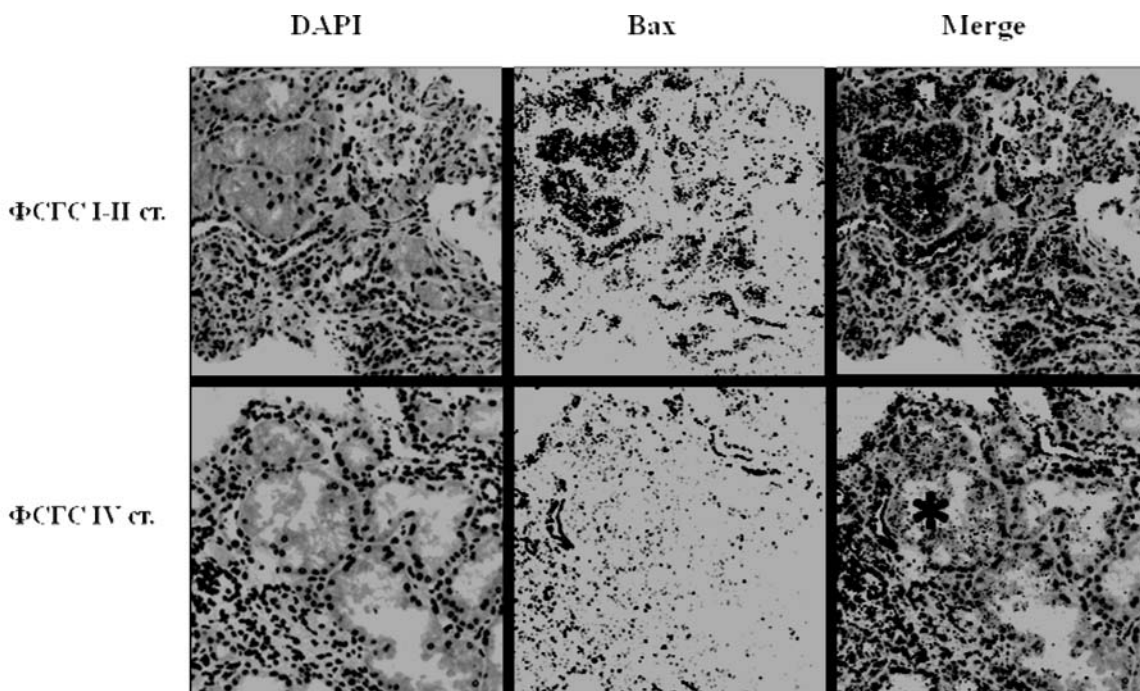


Рис. 3. Топічна локалізація експресії про-апоптозного фактора Bax при різних ступенях ФСГС. DAPI – візуалізація ядер, Bax – імуносигнал Bax в тканині нирки, Merge - сумісне зображення, * - клубочок

пази присутні у вигляді неактивних про-ферментів, які активуються шляхом протеолітичного розщеплення. Каспаза-8 ініціює активацію апоптозу у відповідь на позаклітинні апоптоз-індукуючі ліганди [12]. Отримані нами результати свідчать про активацію каспази-8 у всіх дітей із ХГН. При цьому, рівень експресії каспази-8 практично однаково виражений не залежно від ступеня порушення функції нирок. Останнє свідчить про участь каспази-8 як ефектора зовнішнього сигнального шляху апоптозу в пошкодженні нирок на всіх стадіях прогресування ХГН у дітей.

ХГН супроводжується запаленням, рівень якого визначається стадією захворювання. Моноцити і/або макрофаги, що є клітинними ефекторами хронічного запалення, беруть участь у синтезі цитокінів. У відповідь на первинне пошкодження гіперекспресія макрофагами колонієстимулюючого фактора сприяє їх поширенню в пошкоджених тканинах [13]. Ці клітини посилюють синтез цитокінів в ділянках їх інфільтрації, що сприяє фіброзоутворенню при хронічному процесі. Останній що є індуктором апоптозу [13-15]. Так, колаген I, фібронектин, що є компонентами фіброзного матеріалу клубочка, виступають у ролі індукторів сигнальних шляхів апоптозу. Крім того, окисні модифікації компонентів фіброзного матрикса, що виникають у результаті асоційованих із хронічним запаленням окисних пошкоджень, виступають в ролі індукторів

апоптозу [13, 14]. Апоптоз клітин клубочка (мезангіальних, подоцитів, ендотеліальних клітин) при гломерулонефриті є взаємопов'язаним. Наприклад, апоптоз мезангіальних клітин може бути результатом порушення балансу активності про- та антиапоптозних факторів інших клітин клубочка [4].

Протеїнурія при гломерулярних захворюваннях нирок сприяє розвитку тубулоінтерстиційних пошкоджень. Одним з механізмів пошкоджуючого впливу протеїнурії є надмірна реабсорбція білків клітинами проксимальних канальців, що може призвести до їх пошкодження і загибелі [13,16]. У відповідь на надмірну лізосомальну деградацію білків або інших токсичних сполук, присутніх в ультрафільтраті, проксимально-тубулярні клітини виробляють різні прозапальні і профібротичні молекули [15]. Інтерлейкін-8 (IL-8), фактор некрозу пухлини- α (ФНП- α), ендотелін, TGF- β і колаген (18, 19) сприяють розвитку проліферативних процесів, фіброзу. Початок інтерстиційного фіброзу характеризується інфільтрацією інтерстиція запальними клітинами, в основному макрофагами і Т-клітинами, які викликають активацію фібробластів [12,13]. Збільшення синтезу компонентів і ремоделювання позаклітинного матриксу призводить до його накопичення і фіброзу, що виступає в ролі активатора апоптозу [12].

Високі концентрації білка в ультрафільтраті безпосередньо викликають апоптоз проксималь-

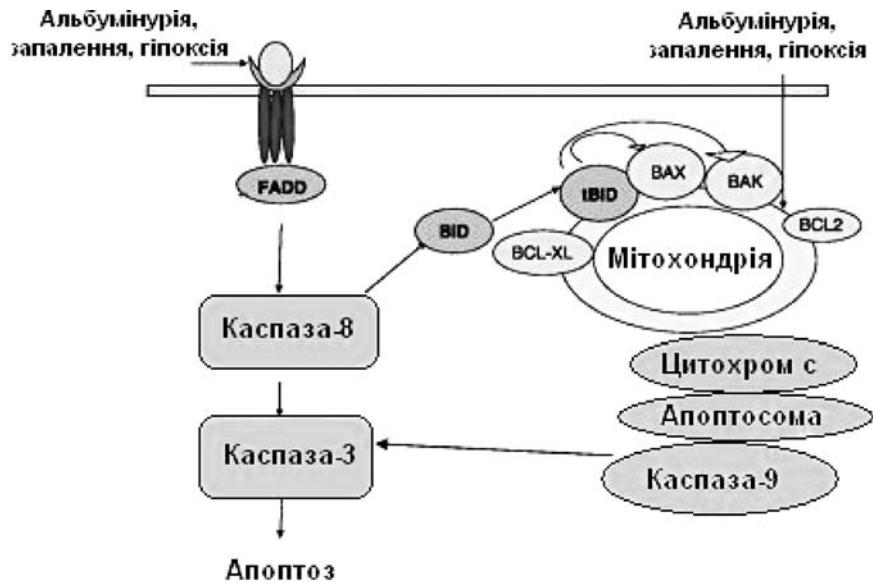


Рис. 4. Схема сигнальних шляхів розвитку апоптозу при ХГН у дітей

но тубулярних клітин [15,17], що відіграє окрему роль у патогенезі прогресування втрати функції нирок при ХГН. Активованій у проксимально тубулярних клітинах апоптоз призводить до тубулярної атрофії, виникнення атубулярних клубочків [17].

Таким чином, причиною розвитку апоптозу при хронічному гломерулонефриті у дітей є активація внутрішнього сигнального шляху апоптозу, ефектором якого є проапоптозний фактор Вах та зовнішнього шляху, в якому ефектором є каспаза-8 (рис. 4).

Отримані дані дають можливість розробки терапевтичних впливів, що можуть безпосередньо та опосередковано корегувати апоптоз, з використанням засобів, які регулюють запалення (кортикостероїди, імуносупресори, антиоксиданти) та забезпечують інгібування активуючого впливу запалення на проапоптозні фактори; інгібіторів АПФ як факторів зниження альбумінурії, фіброзу, що є індукторами апоптозу.

Висновки

1. Показано, що розвиток апоптозу при ХГН у дітей пов'язаний з активацією внутрішнього сигнального та зовнішнього сигнальних шляхів, ефекторами яких є, відповідно, Вах та каспаза-8.

2. Виявлено залежність зміни експресії проапоптозного фактора Вах та топічної локалізації експресії від ступеня патоморфологічних порушень при фокально-сегментарному гломерулосклерозі.

3. Показано активацію каспази-8 у всіх дітей із ХГН, що свідчить про її участь як ефектора зовнішнього сигнального шляху апоптозу на всіх стадіях прогресування ХГН у дітей незалежно від ступеня порушення функції нирок.

Перспективи подальших досліджень

Дослідження молекулярних механізмів та патоморфологічних субстратів апоптозо-залежних шляхів порушення функції нирок при ХГН є основою для створення нових терапевтичних підходів спрямованих на зниження протеїнурії, модуляторів молекулярних процесів, пов'язаних з запаленням.

Література. 1. Chevalier R. Generation and Evolution of Atubular Glomeruli in the Progression of Renal Disorders / R. Chevalier, M. Forbes // J Am Soc Nephrol. – 2008. – 19: 197-206. 2. Eddy A.A. Renal expression of genes that promote interstitial inflammation and fibrosis in rats with protein-overload proteinuria / A.A. Eddy, C.M. Giachelli // Kidney Int. – 1995. – 47: 1546-1557. 3. Elmore S. Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death / S. Elmore // Toxicol Pathol. – 2007. – 35(4): 495-516. 4. Erkan E. Albumin overload induces apoptosis in LLC-PK(1) cells / E. Erkan, M. De Leon, P. Devarajan // Am J Physiol Renal Physiol. – 2001. – 280: 1107-1114. 5. Cory S. Nature Reviews Cancer / S. Cory, J.M. Adams // The Bcl2 family: regulators of the cellular life-or-death switch. – 2002. – 2: 647-656. 6. Fine L.G. Chronic hypoxia as a mechanism of progression of chronic kidney disease: from hypothesis to novel therapeutics / L.G. Fine, J.T. Norman // Kidney Int. – 2008. – 74: 867-872. 7. Hughesa J. Apoptosis in glomerulonephritis / J. Hughesa, J.S. Savillb // Current Opinion in Nephrology and Hypertension. – 2005. – 14: 389-395. 8. Iseki K. Proteinuria and the risk of developing end-stage renal disease / K. Iseki K, Y. Ikemiya, C. Iseki [et al.] // Kidney Int. – 2003. – 63: 1468-1474. 9. Makino H. Apoptosis and extracellular matrix-cell interactions in kidney disease / H. Makino, H. Sugiyama, N. Kashihara // Kidney Int. – 2000. – 58 (Suppl 77): 67-75. 10. Zakeri Z. Cell death: history and future / Z. Zakeri, R.A. Lockshin // Adv. Exp. Med. Biol. – 2008. – 615: 1-11. 11. Gajkowska B. Translocation of Bax and Bid to mitochondria, endoplasmic reticulum and nuclear envelope: possible control points in apoptosis / B. Gajkowska, U. Wojewodzka, J. Gajda // J Mol Histol 35: 11-19, 2004. 12. Taylor R.C. Apoptosis: controlled demolition at the cellular level / R.C. Taylor, S.P. Cullen, S.J. Martin // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. – 2003. 9(3): 231-41. 13. Theilig F. Spread of glomerular to tubulointerstitial disease with a focus on proteinuria / F. Theilig // Annals of Anatomy. – 2010. – V. 192. – P. 125-132. 14. Wornle M. Effects of chemokines on proliferation and apoptosis of human mesangial cells / M. Wornle, H. Schmid, M. Merkle [et al.] // BMC Nephrol. –

2004. - 5:8. 15. Zoja C. Proteinuria and Phenotypic Change of Proximal Tubular Cells / C. Zoja, M. Morigi, G. Remuzzi // J Am Soc Nephrol. - 2003. - 14: 36-41.

ЭФФЕКТОРЫ АПОПТОЗА В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА У ДЕТЕЙ

Е. А. Бурлака

Резюме. Показано, что развитие апоптоза при хроническом гломерулонефрите у детей зависит от активации внешнего сигнального пути, эффектором которого есть каспаза-8 и внутреннего митохондриального сигнального пути, о чем свидетельствует повышение активности проапоптозного фактора Bax. Выявлена зависимость экспрессии и локализации Bax от степени патологических нарушений при фокально-сегментарном гломерулосклерозе. Полученные данные есть перспективными в плане усовершенствования лечения детей с хроническим гломерулонефритом с использованием терапевтических средств, которые могут прямо или косвенно влиять на апоптоз, в том числе, модуляторов воспаления (кортикостероиды, иммуносупрессоры, антиоксиданты), уменьшать фиброз, альбуминурию (ингибиторы АПФ).

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, прогрессирование, апоптоз, Bax, каспаза-8, воспаление.

APOPTOTIC EFFECTORS IN CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS PROGRESSION IN CHILDREN

Ye. A. Burlaka

Abstract. It has been shown that the development of apoptosis in chronic glomerulonephritis in children depends on an activation of extrinsic signaling pathway, whose effector is caspase-8 and the intrinsic mitochondrial signaling pathway, evidenced by the increase in activity of pro-apoptotic factor Bax. The dependence of the expression and localization of Bax on the degree of pathological disorders in focal segmental glomerulosclerosis has been shown. The findings obtained are perspective in terms of improving treatment schemes for children with chronic glomerulonephritis using therapeutic agents that may directly or indirectly effect apoptosis, including tools that influence inflammation (corticosteroids, immunosuppressive agents, anti-oxidants) and reduce fibrosis, albuminuria (ACE inhibitors).

Keywords: chronic glomerulonephritis, progression, apoptosis, Bax, caspase-8.

Clin. and experim. pathol.- 2012.- Vol.11, №4 (40).-P.33-38.

Надійшла до редакції 07.02.2012

Рецензент – проф. Ю.С.Роговий

© Е. А. Бурлака, 2012

УДК 616.5-004.1-093

В. Ю. ГаєвськаЛьвівський національний медичний
університет ім. Данила Галицького**ІНДИВІДУАЛЬНЕ ІМУНОЛОГІЧНЕ
ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ РОЗВИТКУ
ПОШКОДЖЕННЯ ЛЕГЕНЬ У ХВОРИХ
НА СИСТЕМНУ СКЛЕРОДЕРМІЮ****Ключові слова:** системна склеро-
дермія, легеневий фіброз, легеневий
васкуліт, математичне прогнозу-
вання, метод логістичної регресії**Резюме.** Системна склеродермія (ССД) - хронічне автоімунне системне захворювання сполучної тканини і дрібних судин із поширеними фіброзно-склеротичними змінами шкіри та строми внутрішніх органів. Виявлення первинної захворюваності на ССД складає чималу проблему через маломаніфестний або замаскований початок захворювання. Враховуючи актуальність даної проблеми нами був розроблений спосіб індивідуального прогнозування ризику розвитку пошкоджень легень і зокрема його типи – фіброз легень та легеневий васкуліт у хворих із ССД. Для побудови прогностичної моделі розвитку уражень легень у пацієнтів з ССД застосовано метод логістичної регресії. Цей метод дозволяє виявити залежність ознаки, що досліджується одно-часно від декількох імунологічних показників і робити прогноз зміни ознаки, яку ми вивчаємо від зміни, включених у регресійну модель показників – що створює умови для виявлення хворих на ССД із високою імовірністю розвитку пошкоджень легень. Завдяки ранній верифікації легеневих ускладнень ССД та своєчасно розпочатій базовій терапії цитостатиками, дозволяє забезпечується постійний контроль за захворюванням і запобігається погіршення прогнозу перебігу хвороби, покращується якість та впливати на тривалість життя пацієнта.**Вступ**

Системна склеродермія (ССД) - хронічне автоімунне системне захворювання сполучної тканини і дрібних судин із поширеними фіброзно-склеротичними змінами шкіри та строми внутрішніх органів і симптоматикою облітеруючого ендартеріїту у формі системного синдрому Рейно. Поширеність ССД за останні 30 років значно зросла в Європі, США та Україні [2,3]. Так, первинна захворюваність на ССД становить 3,7–19 випадків на 1 мільйон населення за рік і в основному - це люди працездатного віку (30–60 років), переважна стать — жіноча (співвідношення 3:1) [6]. У практичній медицині існує проблема пізньої діагностики даного захворювання, що призводить до ранньої інвалідазації та високої летальності внаслідок швидкого розвитку ускладнень, у першу чергу розвитку фіброзу легень (ФЛ) та легеневого васкуліту (ЛВ) у людей працездатного віку з ССД [1,4]. Виявлення первинної захворюваності на ССД складає чималу проблему через маломаніфестний або замаскований початок захворювання.

Значну роль у виникненні та розвитку ССД належить імуногенетичним факторам та імунопатологічним механізмам, тому в останні роки важлива роль відводиться імунобіологічним предикторам ранньої діагностики цього захворювання [9,10].

Мета дослідження

Розробити спосіб індивідуального прогнозування ризику розвитку пошкоджень легень зокрема його типів – фіброз легень (ФЛ) та легеневий васкуліт (ЛВ) у хворих із ССД [5,8].

Матеріал і методи

Нами було обстежено 104 хворих на ССД, хронічний перебіг мав місце в 38 хворих, підгострий – у 45, гострий – у трьох і 50 практично здорових осіб (контрольна група). Вік пацієнтів та осіб контрольної групи знаходився в межах 18-76 років. Діагноз встановлювався консиліумом із двох спеціалістів-ревматологів на підставі адекватного клінічно-лабораторно-інструментального обстеження з використанням критеріїв постановки діагнозу Американської асоціації ревматологів.

Обговорення результатів дослідження

Серед цілого ряду факторів, що сприяють розвитку пошкоджень легень у хворих із ССД, нами було проаналізовано 57 клінічно-імунологічних ознак, які на підставі проведених імунологічних досліджень, були найбільш впливовими [3,6].

Для побудови прогностичної моделі розвитку поразень легень у пацієнтів із ССД застосовано метод логістичної регресії. Цей метод дозволяє виявити залежність ознаки, що досліджується (по-ява поразень легень) одночасно від декількох імунологічних показників і робити прогноз зміни ознаки, яку ми вивчаємо від зміни, включених у регресійну модель показників.

Встановлено, що з аналізованого комплексу взаємозв'язаних факторів на розвиток пошкоджень легень у хворих із ССД статистично вірогідно впливають чотири фактори: вік пацієнта, рівні циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), інтерлейкіну 17 (IL-17) в сироватці крові та значення нейтрофільного фагоцитарного показника (НФП), які ми і включили у прогностичну модель.

Для кожного із розглянутих вище факторів обчислені коефіцієнти кореляції з розвитком пошкоджень легень у хворих з ССД, які наведені в таблиці 1.

Результати аналізу з використанням методу логістичної регресії представлені в таблиці 2.

Відомо, що найбільш значними ускладненнями, пов'язаними з пошкодженням легень, є їх фіброз та васкуліт, які складають загрозу швидкому розвитку легеневої гіпертензії, дихальної недостатності та високої летальності таких пацієнтів. У зв'язку з цим нами було проаналізовано імунологічні показники хворих на ССД залежно від розвитку пневмофіброзу та ЛВ.

Встановлено, що з комплексу взаємозв'язаних факторів на розвиток фіброзу легень у хворих з ССД статистично вірогідно впливають наступні фактори: вік пацієнта, рівні полімерази II рибонуклеїнової кислоти (RNA polII), інтерферону гамма (IFN- γ pg/ml), трансформуючого фактору росту (TGF-G pg/ml), моноцитарно хемотаксичний протеїн 1 (MCP1, pg/ml) у сироватці крові, даних показника оксидантного вибуху нейтрофілів (ОВН f MLP %), які ми і включили в прогностичну модель.

Для кожного з розглянутих вище факторів обчислені коефіцієнти кореляції, які пов'язані із ризиком розвитку фіброзу легень у хворих із ССД (табл. 3).

Результати аналізу з використанням методу логістичної регресії представлені в таблиці 4.

У той же час, на розвиток васкуліту легень у хворих з ССД статистично вірогідно впливають інші клінічно-імунологічні фактори: вік пацієнта, рівні ендотеліну 1, кількість CD4+, IL17+, INF- γ + клітин, які ми і включили в наступну прогностичну модель.

Таблиця 1

Зв'язок окремих факторів із розвитком пошкоджень легень у хворих із ССД за результатами кореляційного аналізу

Перелік факторів	r	P
Тривалість хвороби, роки	+ 0,37	< 0,05
ЦІК, g/l	+ 0,34	< 0,05
IL 17, pg/ml	+ 0,49	< 0,05
НФП, %	+0,33	< 0,05

Таблиця 2

Результати оцінки досліджень за методом логістичної регресії в хворих на ССД із пошкодженням легень

Фактори	Коефіцієнти регресії (β_i)
Тривалість хвороби	15,685
ЦІК, g/l	19,306
IL-17, pg/ml	5,016
НФП, %	3,394
Константа β_0	- 226,457

Таблиця 3

Зв'язок окремих факторів з розвитком фіброзу легень у хворих з ССД за результатами кореляційного аналізу

Перелік факторів	r	P
Роки	0.52	< 0,05
RNA polII	0.37	< 0,05
IFN- γ , pg/ml	0.19	< 0,05
MCP1, pg/ml	0,42	< 0,05
TGF- γ , pg/ml	0,44	< 0,05
ОВН f MLP, %	0,06	< 0,05

Таблиця 4

Результати оцінки досліджень за методом логістичної регресії у хворих на ССД із фіброзом легень

Фактори	Коефіцієнти регресії (β_i)
Роки	27.345
RNA polII	12.189
IFN- γ , pg/ml	-1.610
MCP1, pg/ml	2,169
TGF- γ , pg/ml	0.273
ОВН f MLP, %	-3.331
CD16+56+/CD45+, %	-6.105
Константа β_0	-56.456

Таблиця 5

Зв'язок окремих факторів із розвитком легеневого васкуліту у хворих із ССД

Перелік факторів	r	P
Ендотелін 1, pg/ml	0,14	< 0,05
CD4+IL17+INF- γ +лімфоцити,%	0,31	< 0,05
CD4+IL17+-лімфоцити, %	0,37	< 0,05

Для кожного з розглянутих вище факторів обчислені коефіцієнти кореляції з ризиком розвитком васкуліту легень у хворих із ССД, які наведені в таблиці 5.

Результати аналізу з використанням методу логістичної регресії представлені в таблиці 6.

Таблиця 6

Результати оцінки досліджень за методом логістичної регресії у хворих на ССД із легенеvim васкулітом

Перелік факторів	Коефіцієнти регресії (β_i)
Ендотелін 1, pg/ml	34,261
CD4+IL17+INF- γ + лімфоцити,%	7,595
CD4+IL17+ лімфоцити,%	17,681
Константа β_0	-446,930

Адекватність та вірогідність отриманої моделі досліджена з використанням критерію Вальда та ксі-квадрату [11]. Отримані результати вказують, що наша модель є достовірною з вірогідністю помилки менше 1% ($P=0,001$). Водночас значення R-квадрату Наделькеркеса вказує на те, що отримана модель дозволяє пояснити 100% випадків появи пошкоджень легень у пацієнтів із ССД.

Імовірність індивідуального ризику (p) розвитку уражень легень залежно від вибраних нами факторів обчислено за формулою 1:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}} \times 1000 \% \quad (1)$$

де: $e = 2,73...$ – основа натуральних логарифмів,
 Z – величина, обчислена за формулою 2:

$$Z = K + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_n x_n \quad (2)$$

де: K – константа β_0 ,
 β_i – коефіцієнти при кожному факторі,
 x_i – значення факторів.

Підставивши у формулу результати, отримані за методом логістичної регресії, можемо отримати значення Z для прогнозу розвитку уражень легень за формулою 3:

$$Z = -226,457 + 15,685 \cdot \text{тривалість хвороби} + 19,306 \cdot \text{ЦІК} + 5,016 \cdot \text{IL17} + 3,394 \cdot \text{НФП} \quad (3)$$

Теоретично p може приймати значення від 0 (неможлива подія) до 1 (подія відбувається завжди).

Таким чином, ми отримали дані, якими може користуватися практичний лікар у спеціалізованих ревматологічних відділеннях та центрах для прогнозування розвитку ураження легень у хворих на ССД та диференціювати його види. Тобто, чітко

можна визначити залежність між розвитком ураження легень, його видів і конкретними клініко-імунологічними показниками.

Зокрема, наші дослідження дозволили довести, що існує ранній ризик ураження легень із формування васкуліту або фіброзу у хворих на ССД і він є надзвичайно високий.

Як підтвердження сказаного вище, наводимо одне із наших спостережень. Хвора Г., віком 39 років, поступила із загостренням хронічного перебігу ССД у Львівську обласну клінічну лікарню (ЛОКЛ). З анамнезу відомо, що вперше хвора звернулася до дільничного терапевта зі скаргами на відчуття стягнення шкіри та незначні болі в суглобах 15 років тому. Пацієнтка госпіталізована в плановому порядку в ревматологічне відділення ЛОКЛ із наступними скаргами: значне похолодання та зміна кольору пальців рук, посилення відчуття стягнення шкіри, болі в суглобах рук та ніг, наявності набряку та з незначним покашлюванням. Після проведених загально-клінічних, фізикальних та лабораторних обстежень встановлено характерні зміни в ЗАК, БАК, капіляроскопії. На рентгенограмі легень виражених змін характерних для системного процесу не виявлено. У зв'язку з цим як додатковий метод діагностики хворій було призначено розширені імунологічні обстеження, які включали – визначення антинуклеарних АТ, фагоцитарну активність нейтрофілів, моноцитів, фенотипування лімфоцитів, їх активізаційні та регуляторні маркери, рівень сироваткових, внутрішньоклітинних прозапальних та антизапальних цитокінів, які можуть відображати активність хвороби, характер перебігу, прогнозувати розвиток можливих соматичних ускладнень. У результаті проведених розширених імунологічних досліджень та використання статистичного методу логістичної регресії у прогностичну модель увійшли такі показники: тривалість хвороби (15 років), рівні циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) - 5,9 Г/л, інтерлейкіну 17 (IL-17) - 4,3 pg/ml у сироватці крові, значення нейтрофільного фагоцитарного показника (НФП) – 32%. Для зручності та спрощення проведення обчислень нами було опрацьовано спеціальну програму розрахунків індивідуального ризику появи пошкоджень легень у програмі «Microsoft Excel», яку наведено на рисунку 1

Використовуючи таблицю (див рис.1), ми бачимо, що в даній пацієнтки ризик розвитку ускладнення легень становить 100%. Проведений КТ легень, як додатковий інструментальний метод, показав – наявність ретикулярних змін, зумовлених потовщенням внутрішньодолькового і міждолькового інтерстицію, які мають дифузний

Тривалість хвороби	ЩК	IL17	НФП	Константа β_0	Тривалість хвороби	ЩК	IL17	НФП	Z	P
15	5,9	4,3	32	-226,457	15,685	19,306	5,016	3,394	252,90	1,00000
Ризик виникнення поразки легень										100,00

Рис. 1. Індивідуальний ризик розвитку пошкодження легень у хворій Г. на ССД (на основі імунологічних показників) за програмою «Microsoft Excel»

характер без чіткої анатомічної локалізації в межах окремих часток обох легень. На основі проведених фізикальних, лабораторних та інструментальних обстежень можна поставити наступний діагноз: системна склеродермія, хронічний перебіг, стадія II, акт. I, з ураженням шкіри (гіперпигментація, атрофія, телеангіектазії), судин (синдром Рейно), суглобів (контрактура лівого ліктьового суглобу, поліартрит, ФПС II-III), легень (початкова стадія фібротично-васкулярних змін легень, ЛН I за рестриктивним типом). Пацієнтці було призначено базове лікування та терапія супроводу відповідно до поставленого діагнозу.

Висновок

Математичне прогнозування дає можливість виявляти хворих на ССД з високою імовірністю розвитку пошкоджень легень і, зокрема, їх фіброзу або васкуліту. Завдяки ранній верифікації легневих ускладнень ССД та своєчасно розпочатій базовій терапії цитостатиками, дозволяє забезпечити постійний контроль за захворюванням і запобігти погіршенню прогнозу перебігу хвороби, покращувати якість та впливати на тривалість життя пацієнта.

Перспективи подальших досліджень.

Застосування запропонованої нами моделі вказує на важливість подальшого вивчення певних клінічно-імунологічних зв'язків у спеціалізованих ревматологічних та імунологічних центрах для визначення тактики введення хворих на ССД.

Література. 1. Баткаев Э.А., Склеродермия. Учебное пособие. Российская медицинская академия последипломного образования/ Э.А. Баткаев, Ю.А. Галямова– М.: Медицина. – 2007. – 24 с. 2. Бутов Ю.С. Некоторые аспекты патогенеза, клиники и терапии склеродермии / Ю.С. Бутов, Р.Т. Тогузов // Рос. ж. кож. и венер. болезней. — 2009. — №4. — С. 15—19. 3. Земсков А.М. Типовые иммунные расстройства при различных заболеваниях / Земсков В.М., Журихина И.И., Ильина Е.В., Карякин А.В. // Рус. мед. ж.-2012.- №3.-С.21-23 4. Надашкевич О.Н. До питання імунологічного статусу при системній склеродермії/ О.Н.Надашкевич // Львівський мед. часопис. - 2009. - №1. - С.17-18. 5. Abbas

A.K. Basic Immunology. Functions and Disorders of the Immune System / Abbas AK Lichtman AH // Thieme (New York).-2010.-P.658 6.Frech T. Prevalence and correlates of sleep disturbance in systemic sclerosis-results from the UCLA scleroderma quality of life study/ T. Frech, R.D. Hays, P. Maranian// Rheumatology (Oxford).- 2011.-№1.-P.12-16. 7. Gordon MacPherson Exploring Immunology: Concepts and Evidence/ Gordon MacPherson// Wiley-VCH Verlag GmbH.-2012.-P.372 8.Leask A. The role of endothelin-1 signaling in the fibrosis observed in systemic sclerosis./ A. Leask // Pharmacol Res.- 2011.-№14.-P.69-72. 9.Poole J.L. Perceived parenting ability and systemic sclerosis/ J.L. Poole, K. Willer, C. Mendelson [et al.] // Musculoskeletal Care. - 2011.-№4.-P.28-31. 10.Steen V.D. Treatment of Systemic Sclerosis / V.D. Steen // Am. J. Clin. Dermatol. —2008. — Vol.2. — P. 315—325. 11.Sterne J. Essentials of Medical Statistics/ Sterne J., Kirkwood B.// Wiley-Blackwell.-2010.-P.288

ИНДИВИДУАЛЬНОЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ПОВРЕЖДЕНИЯ ЛЕГКИХ У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ

В.Ю.Гаевская

Резюме. Системная склеродермия (ССД) - хроническое аутоиммунное системное заболевание соединительной ткани и мелких сосудов с распространенными фиброзно-склеротическими изменениями кожи и стромы внутренних органов. Выявления первичной заболеваемости ССД составляет немалую проблему через маломанифестное или замаскированное начало заболевания. Учитывая актуальность данной проблемы нами был разработан способ индивидуального прогнозирования риска развития повреждений легких в том числе и его типов - фиброза легких и легочного васкулита у больных с ССД. Для построения прогностической модели развития поражений легких у пациентов с ССД применен метод логистической регрессии. Этот метод позволяет выявить зависимость признака, что исследуется одновременно от нескольких иммунологических показателей и делать прогноз изменения признака, которую мы изучаем от изменения, включенных в регрессионную модель показателей – это и позволяет выявлять больных ССД с высокой вероятностью развития повреждений легких. Благодаря ранней верификации легочных осложнений ССД и своевременной базовой терапии цитостатиками, позволяет обеспечить постоянный контроль за заболеванием и предотвращать ухудшение прогноза течения болезни, улучшать качество и влиять на продолжительность жизни пациента.

Ключевые слова: системная склеродермия, легочный фиброз, легочный васкулит, математическое прогнозирование, метод логистической регрессии

UDC 616.5-004.1-093

**INDIVIDUAL IMMUNOLOGICAL PREDICTION OF
THE RISK OF DEVELOPING LUNG DAMAGE IN
PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS***V.Y.Haevska*

The purpose of the research. Nowadays the problem of complications in patients with systemic scleroderma (SSc) is topical that's why we have developed a way to predict an individual risk of lung damage including its types – pulmonary fibrosis and pulmonary vasculitis in patients with SSc.

Material and methods: We examined 104 patients with SSc, chronic course occurred in 38 patients, subacute course – in 45 patients, acute course - in three patients, and 50 healthy individuals (control group) were also examined by us. The diagnosis was made by two specialists – rheumatologists on the basis of an adequate clinical and instrumental examination using the criteria of making diagnosis by the American Association of Rheumatologists.

The results. We have got the data that can be used by a practitioner in specialized rheumatologic departments and cen-

ters for forecasting the development of lung damage in patients with SSc and differentiate its species. That is, one can clearly identify the relationship between the development of the lung damage, its types and specific clinical and immunological parameters. In particular, our studies permit to prove that there is an early risk lung damage with the formation of vasculitis or fibrosis in patients with SSc and it is extremely high.

Conclusions. Mathematical prediction enables to identify SSc patients with a high probability of the lung damage and, in particular, their fibrosis or vasculitis. The use of the model, proposed by us, indicates to the importance of the use of certain clinico-immunological relations to determine the tactics for management of patients with SSc in specialized rheumatological and immunological centers.

Key words: systemic scleroderma, pulmonary fibrosis, pulmonary vasculitis, mathematical prediction, logistic regression.

Danylo Halytsky National Medical University (Lviv)

Clin. and experim. pathol.- 2012.- Vol.11, №4 (40).-P.39-43.

Надійшла до редакції 07.02.2012

Рецензент – проф. Л.Д.Тодоріко

© В. Ю. Гаєвська, 2012

УДК 616.37/Д48

А. А. Галагдина

Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці**МІКРОБНА ЕКОЛОГІЯ СЛИЗОВОЇ
ОБОЛОНКИ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ
ЩУРІВ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ,
УСКЛАДНЕНИМ ПОРУШЕННЯМ
КРОВООБІГУ В БАСЕЙНІ СОННИХ
АРТЕРІЙ**

Ключові слова: цукровий діабет,
каротидна ішемія-реперфузія,
мукозна мікрофлора ротової
порожнини.

Резюме. Досліджено мікробну екологію приєпителіальної біоплівки слизової оболонки ротової порожнини щурів зі стрептозоточин-індукованим цукровим діабетом, ускладненим гострим порушенням кровообігу в басейні сонних артерій. Встановлено, що на 12-ту добу після моделювання каротидної ішемії-реперфузії у тварин із чотиримісячним діабетом в приєпителіальній біоплівці слизової оболонки ротової порожнини виникає дефіцит автохтонних облигатних пропіоновокисних бактерій, лактобактерій, коагулазонегативних стафілококів, сарцин та аеробних грампозитивних стрептобацил, а також контамінація і колонізація слизової умовно патогенними клостридіями, ентеробактеріями, коагулазопозитивними стафілококами, дріжджоподібними грибами роду *Candida* з розвитком дисбіозу та кандидамікозу.

Вступ

Слизова оболонка порожнини рота колонізована понад 200 видами мікроорганізмів [6, 10, 11], що створює високий потенціал для розвитку бактеріальних і грибкових інфекцій і потребує для їх стримання потужних захисних механізмів. У нормі між мікроорганізмами і тканинами ротової порожнини існують тонкі механізми взаємозв'язку і взаємодії [9, 15, 17, 19], порушення яких під впливом різних чинників системного (цукровий діабет, ВІЛ-інфекція, імуносупресивна терапія, синдром Шегрена, променева терапія раку голови і шиї тощо) і локального характеру (пломби, ортодонтичне та ортопедичне лікування дефектів і деформацій щелепно-лицевої системи, екстракції зубів та ін.) призводить до змін мікробного симбіозу в порожнині рота, які стають передумовою розвитку патологічних станів [7, 8, 12]. Дисфункція системи імунітету, притаманна цукровому діабету (ЦД), поєднана з тривалою персистенцією мікробних асоціацій, які постійно знаходяться в порожнині рота, призводить до пошкодження її тканин та розвитку тяжких ускладнень [13, 20].

Тривала гіперглікемія є предиктором порушень церебрального кровообігу, які часто стають причиною смерті хворих на ЦД [14, 18]. Гострі

розлади мозкового кровообігу характеризуються не лише церебральними дисфункціями, але й системними та органоспецифічними порушеннями [1, 4]. Попередніми нашими дослідженнями встановлено, що в щурів із чотиримісячним ЦД має місце контамінація слизової ротової порожнини умовно патогенними коагулазопозитивними стафілококами, ешерихіями та дріжджоподібними грибами роду *Candida*, які в цьому біотопі досягають помірного та високого популяційного рівня [2]. Однак даних про стан мікробіоти даного біотопу при ускладненні ЦД ішемією мозку ми не знайшли.

Мета дослідження

Вивчити стан мікробіоти слизової оболонки ротової порожнини у тварин з експериментальним цукровим діабетом, поєднаним із порушеннями мозкового кровообігу в басейні сонних артерій.

Матеріал і методи

Цукровий діабет моделювали однократним внутрішньочеревним введенням щурам двомісячного віку стрептозоточину (*Sigma*, США, 60 мг/кг маси тіла) [3]. У дослід брали щурів із рівнем глікемії вище 10 ммоль/л. По досягненні тварина-

ми шестимісячного віку в частини з них, а також у контрольних щурів аналогічного віку моделювали двобічну каротидну ішемію-реперфузію кліпсуванням загальних сонних артерій протягом 20 хв. Тварин виводили з експерименту на 12-ту добу ішемічно-реперфузійного періоду. Експеримент та евтаназію здійснювали під каліпсоловим наркозом (70 мг/кг маси тіла) враховуючи міжнародні принципи Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1985), ухвалу Першого національного конгресу з біоетики (Київ, 2000).

Показники мікрофлори (якісні та кількісні) в мікробіоценозі приєпітеліальної біоплівки слизової оболонки ротової порожнини визначали бактеріологічним та мікологічним дослідженням з подальшим розрахунком індексу постійності, частоти зустрічання, коефіцієнтів кількісного домінування (ККД) та значущості (КЗ) кожного виду (родина) мікроорганізму [5, 16].

Статистичну значимість відмінностей оцінювали за t-критерієм Стьюдента для незалежних виборок. Дані представлені у вигляді середніх арифметичних та стандартного відхилення.

Обговорення результатів дослідження

Результати вивчення видового стану мікробіоти приєпітеліальної біоплівки слизової порож-

нини рота тварин із ЦД, поєднаним із каротидною ішемією-реперфузією, наведені в табл. 1.

За кількістю виділених штамів, індексом постійності та частотою зустрічання константними мікроорганізмами, що персистують на слизовій оболонці порожнини рота тварин із поєднанням ЦД та каротидної ішемії-реперфузії, залишаються тільки сарцини та стрептобацили, інші за перерахованими показниками втратили статус константних. Натомість, константними мікроорганізмами стають дріжджоподібні гриби роду *Candida*, умовно патогенні коагулазопозитивні стафілококи, ентеробактерії (ішерихії та клебсієли); часто зустрічаються бактерії роду *Clostridium* та коагулазонегативні стафілококи; нечасто – лактобактерії; елімінують пропіоновокисні бактерії.

Таким чином, при ускладненні ЦД каротидною ішемією, з приєпітеліальної біоплівки елімінують пропіоновокисні бактерії, лактобактерії, сарцини, коагулазонегативні стафілококи. На цьому фоні здійснюється контамінація слизової оболонки умовно патогенними клостридіями, коагулазопозитивними стафілококами, ентеробактеріями (клебсієлами, спірохетами) та дріжджоподібними грибами роду *Candida*.

Кількісні показники мікробіоти слизової оболонки ротової порожнини тварин із ЦД та каротидною ішемією-реперфузією представлені в табл. 2.

Таблиця 1

Видовий склад мікрофлори слизової оболонки ротової порожнини тварин із цукровим діабетом та каротидною ішемією-реперфузією

Мікроорганізми	Діабет та ішемія-реперфузія (n=5)			Контроль (n=5)			P
	виділено штамів	індекс постійності	частота зустрічання	виділено штамів	індекс постійності	частота зустрічання	
1. Анаеробні бактерії							
Лактобактерії	1	20,0	0,04	4	80,0	0,19	<0,05
Пропіоновокисні бактерії	0	-	-	2	40,0	0,10	
Бактерії роду <i>Clostridium</i>	2	40,0	0,08	0	-	-	
2. Аеробні та факультативні анаеробні мікроорганізми							
Сарцини	3	60,0	0,12	5	100,0	0,24	
Коагулазонегативні стафілококи	2	40,0	0,08	5	100,0	0,24	<0,05
Коагулазопозитивні стафілококи	4	80,0	0,16	0	-	-	
Стрептобацили	4	80,0	0,16	4	80,0	0,19	
Ешерихії	2	40,0	0,08	0	-	-	
Клебсієли	2	40,0	0,08	0	-	-	
Дріжджоподібні гриби роду <i>Candida</i>	5	100,0	0,20	0	-	-	

Таблиця 2

Популяційний рівень ($M \pm m$) мікрофлори слизової оболонки ротової порожнини тварин із цукровим діабетом та каротидною ішемією-реперфузією

Мікроорганізми	Діабет та ішемія-реперфузія (n=5)			Контроль (n=5)			P
	популяційний рівень (lg КЦД/т)	ККД	КЗ	Популяційний рівень (lg КЦД/т)	ККД	КЗ	
1. Анаеробні бактерії							
Лактобактерії	3,00±0,08	15,7	0,03	4,21±0,14	75,2	0,18	<0,05
Пропіоновокисні бактерії	0	-	-	3,37±0,09	30,1	0,08	
Бактерії роду Clostridium	4,30±0,01	45,1	0,09	0	-	-	
2. Аеробні та факультативно анаеробні мікроорганізми							
Сарцини	3,95±0,09	62,2	0,12	4,89±0,09	109,2	0,26	<0,05
Коагулазонегативні стафілококи	2,97±0,12	31,2	0,06	4,92±0,02	109,8	0,26	<0,05
Коагулазопозитивні стафілококи	4,17±0,14	87,6	0,18	0	-	-	
Стрептобацили	2,19±0,04	46,0	0,09	5,00±0,13	89,3	0,21	<0,05
Ешерихії	4,84±0,06	50,8	0,10	0	-	-	
Клебсієли	4,10±0,03	43,0	0,09	0	-	-	
Дріжджоподібні гриби роду Candida	4,77±0,05	125,2	0,25	0	-	-	

Примітка. ККД – коефіцієнт кількісного домінування; КЗ – коефіцієнт значущості

За популяційним рівнем, коефіцієнтом кількісного домінування та коефіцієнтом значущості доміантними бактеріями в даному біотопі залишаються сарцини, але статусу доміантних мікроорганізмів набувають також умовно патогенні коагулазопозитивні стафілококи, ешерихії та дріжджоподібні гриби роду Candida. Останні стають провідними в мікробіоті приепітеліальній біоплівки, що можна розцінювати як розвиток кандидамікозу слизової оболонки порожнини рота. Порушення церебрального кровообігу на тлі ЦД супроводжується змінами кількісного складу автохтонних облігатних та факультативних умовно патогенних мікроорганізмів, які характеризуються елімінацією (пропіоновокисні бактерії) або вираженим дефіцитом автохтонних облігатних для даного біотопу лактобактерій, сарцин, коагулазонегативних стафілококів та аеробних стрептобацил. На цьому фоні настає контамінація та колонізація слизової оболонки ротової порожнини умовно патогенними кластридіями, коагулазопозитивними стафілококами, ентеробактеріями (клебсієлами, ешерихіями та дріжджоподібними грибами роду Candida). Високий популяційний рівень останніх свідчить про розвиток кандидамікозу слизової оболонки порожнини рота.

Висновок

У тварин із чотиримісячним цукровим діабетом на 12-ту добу після моделювання порушення

кровообігу в басейні сонних артерій елімінація автохтонних облігатних пропіоновокисних бактерій, сарцин лактобактерій, коагулазонегативних стафілококів та аеробних грампозитивних стрептобацил призводить до їх дефіциту в приепітеліальній біоплівці слизової оболонки ротової порожнини, а також – контамінації і колонізації слизової умовно патогенними кластридіями, ентеробактеріями, коагулазопозитивними стафілококами та дріжджоподібними грибами роду Candida. Наявність останніх у даному біотопі у високому популяційному рівні засвідчує формування дисбіозу з розвитком кандидамікозу.

Перспективи подальших досліджень

Планується вивчення за даних експериментальних умов мікробіоти слизової товстої кишки.

Література. 1. Влияние окклюзионной ишемии мозга на функциональное состояние внутренних органов / Л.В. Молчанова, Г.Н. Чернобаева, Л.Н. Щербакова, Л.Д. Лукьянова // Анестезиол. и реаниматол. – 2001. – №6. – С. 54-56. 2. Галагдина А.А. Микробна екологія приепітеліальної біологічної плівки слизової оболонки ротової порожнини шурів з експериментальним цукровим діабетом / А.А. Галагдина, С.С. Ткачук, І.Й. Сидорчук // Клін. та експерим. патол. – 2012. – Т. XI, №2 (40). – С. 34-37. 3. Леньков О.М. Стан тканинного протеолізу та фібринолізу в корі головного мозку і гіпокампі за умов двобічної каротидної ішемії-реперфузії при експериментальному цукровому діабеті в самців-шурів / О.М. Леньков // Бук. мед. вісник. – 2009. – №3. – С. 115-118. 4. Малахов В.О. Стрес-відповідь імунонейроендокринної системи при церебральній ішемії (огляд літератури) / В.О. Малахов, В.О. Монастирський, О.І. Коленко // Вісник СумДУ. Серія Медицина. – 2009. – №1. – С. 141-151. 6. Основные методы лабораторных исследований

в клинической бактериологии / Руководство ВОЗ.- Женева, 1994. – 132 с. 5. Adherence to Streptococci Facilitates *Fusobacterium nucleatum* Integration into an Oral Microbial Community / X.He, W.Hu, C.W. Kaplan [et al.] // *Microbial Ecology* - 2012.- Vol. 63, Is.3. - P. 532-542. 7. Al-Nawas B. Prospective study of the long term change of the oral flora after radiation therapy / B. Al-Nawas, K.A. Grotz // *Support Care Cancer*. – 2006. – Vol.14, №3. – P. 291-296. 8. Ashraf F. F. Diabetes mellitus as a modulating factor of endodontic infections / F.F. Ashraf // *J. Dental Educ.* – 2003. – Vol.67, № 4. – P. 459-467. 9. Bacterial interactions in dental biofilm development / K.Hojo, S.Nagaoka, T.Ohshima, N.Maeda // *J. Dent. Res.* – 2009.– Vol.88, №11.– P. 982-990. 10. Chavez de Paz L.E. Gram-positive rods prevailing in teeth with apical periodontitis undergoing root canal treatment / L.E.Chavez de Paz, A.Molander, G.Dahlen // *Int. Endod. J.* - 2004. - Vol.37, №9. - P.579-587. 11. Colonization of *Lactobacillus rhamnosus* GG in the oral cavity / H.Yli-Knuutila, J. Snall, K.Kari, J.H.Meurman // *Oral Microbiol. Immunol.* – 2006. – Vol.21, №2. – P. 129-131. 12. Dental Caries Increments and Related Factors in Children with Type 1 Diabetes Mellitus / J. Siudikiene, V. Machiulskiene, B. Nyvad, J. Tenovuo [et al.] // *Caries Res.* – 2008. – Vol.42, №5 – P. 354-362. 13. Factors affecting the prevalence of yeasts in the oral cavity of patients with diabetes mellitus / A.R. Khosravia, S. Yarahmadib, M. Baiata [et al.] // *J. Med. Mycol.* – 2008. – Vol. 18, Is. 2. – P. 83-88. 14. Glymour M.M. Can Self-Reported Strokes Be Used to Study Stroke Incidence and Risk Factors? / M.M.Glymour, M.Avendano // *Stroke*. – 2009. – Vol.40, №3. – P.873-879. 15. Huang R. Bacterial interactions in dental biofilm / R. Huang, M. Li, R.L. Gregory // *Virulence*. – 2011. – Vol.2, №5. – P. 435-444. 16. Influence of sample type and collection method on *Streptococcus* mutans and *Lactobacillus* spp counts in the oral cavity / C.Motisuki, L.M.Lima, D.M.Spolitorio, L.Santos-Pinto // *Arch. Oral Biol.* - 2005.- Vol.50, №3. - P. 341-345. 17. Ramsey M.M. Polymicrobial interactions stimulate resistance to host innate immunity through metabolite perception / M.M.Ramsey, M.Whiteley // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* – 2009. – Vol.106, №5. – P.1578-1583. 18. Risk-factor profile for the incidence of subarachnoid and intracerebral haemorrhage, cerebral infarction, and unspecified stroke during 21 years' follow-up in men / L.L.Haheim, I.Holme, I.Hjermann [et al.] // *Scand. J. Public Health.* – 2006. – № 34. – P.589-597. 19. Roles of Salivary Components in *Streptococcus* mutans Colonization in a New Animal Model Using NOD/SCID.e2f1" / Mice / T.Ito, T.Maeda, H.Senpuku // *PLoS One.* – 2012. – Vol.7, №2. – P. 32063. 20. The microbiological profiles of saliva, supragingival and subgingival plaque and dental caries in adults with and without type 2 diabetes mellitus / H.J.Teanpaisan, V.Chondsuvivatwong, C.Ratasaran, G.Dahlen // *Oral microbiol. Immunol.* – 2007. – Vol.22. – P.175-181.

МИКРОБНАЯ ЭКОЛОГИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА КРЫС С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ, ОСЛОЖНЕННЫМ НАРУШЕНИЕМ КРОВООБРАЩЕНИЯ В БАССЕЙНЕ СОННЫХ АРТЕРИЙ

А.А. Галагдина, С.С.Ткачук, И.И.Сидорчук

Резюме. Исследована микробная экология приэпителиальной биопленки слизистой оболочки ротовой полости крыс со стрептозотцин-индуцированным сахарным диабетом, осложненным острым нарушением кровообращения в бассейне сонных артерий. Установлено, что на 12-е сутки после моделирования каротидной ишемии-реперфузии у животных с четырехмесячным сахарным диабетом в приэпителиальной биопленке слизистой оболочки полости рта возникает дефицит автохтонных облигатных пропионовых бактерий, лактобактерий, коагулазоотрицательных стафилококков, сарцин и аэробных грамположительных стрептобацилл, а также контаминация и колонизация последней условно патогенными клостридиями, энтеробактериями, коагулазопозитивными стафилококками, дрожжеподобными грибами рода *Candida* с развитием дисбиоза и кандидамикоза.

Ключевые слова: сахарный диабет, каротидная ишемия-реперфузия, мукозная микрофлора ротовой полости.

MICROBIAL ECOLOGY OF THE ORAL MUCOSA OF RATS WITH DIABETES MELLITUS COMPLICATED BY VIOLATION OF BLOOD CIRCULATION IN CAROTID ARTERY BASIN

A.A. Galagdina, S.S. Tkachuk, I.Io. Sydorчук

Abstract. The microbial ecology of periepithelial biofilm of oral cavity mucosa in rats with streptozotocin-induced diabetes mellitus, complicated by acute blood circulation disorders in the carotid arteries basin has been investigated. Their has been established deficiency of autochthonic obligate propionic acid bacteria, lactobacteria, coagulase-negative staphylococci, sarcina and aerobic gram-positive streptobacilli in periepithelial biofilm of oral cavity mucosa and contamination and colonization of the mucosa by conditionally pathogenic clostridia, enterobacteria, coagulase-positive staphylococci and yeast-like fungi of the genus *Candida* with the development of dysbiosis and candidiasis on the 12th day after modeling carotid ischemia-reperfusion in animals with four-month diabetes mellitus.

Key words: diabetes mellitus, carotid ischemia-reperfusion, oral mucosa microflora.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2012.- Vol.11, №4 (40).-P.44-47.

Надійшла до редакції 07.02.2012

Рецензент – проф. С.С. Дейнека

© А. А. Галагдина, 2012

УДК 616.831-002+616.379-008

А. И. Гоженко¹
С. Г. Котюжинская²
М. М. Пустовойт²

ЛИПИДТРАНСПОРТНАЯ СИСТЕМА И ГИПЕРТОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ

¹ГП «Украинский НИИ медицины
транспорта», г. Одесса

²Одесский национальный медицинский
университет

Ключевые слова: липидотранспортная система, холестерин, липопротеиды, атеросклероз, гипертоническая болезнь.

Резюме. Проведенный нами комплексный анализ выявил разнонаправленные нарушения липидотранспортной системы у больных атеросклерозом и гипертонической болезнью в зависимости от возраста и пола. Установлено, что у женщин, больных диффузным атеросклерозом, осложненным гипертонической болезнью, наблюдается более выраженная дислипидемия, проявляющаяся гиперхолестеринемией, увеличением количества ХС-ЛПОНП, снижением уровня ТГ и ХС-ЛПВП, чем у мужчин того же возраста. Содержание ХС-ЛПВП обычно остается в пределах нормы у обеих полов. Следует отметить, что у женщин в возрасте 40-49 лет диффузный атеросклероз чаще развивается на фоне выраженной гипохолестеринемии. Группами риска при атеросклерозе у женщин является возраст 60-69 лет, у мужчин – 50-59 лет, а при атеросклерозе в сочетании с гипертонической болезнью – 60-69 лет у обеих полов. Все это позволяет рассматривать нарушения липидного обмена, как одно из ведущих звеньев патогенеза атеросклероза.

Вступление

С тех пор, как было введено понятие атеросклероза, вопрос о причинах развития этого заболевания остается во многом неясным и противоречивым, несмотря на интенсивное его изучение, особенно в последние десятилетия. Многие исследователи признают его полиэтиологическим заболеванием, отмечая, что в возникновении атеросклероза повинны алиментарные, гормональные, нейрогенные, генетические и различные другие факторы [1]. Сложность атеросклероза заключается в том, что в настоящее время ученые не могут назвать одну причину, с которой конкретно можно было бы связать развитие этого патологического процесса.

Несмотря на то, что известно уже более двухсот факторов, способных влиять на возникновение и течение атеросклероза, ни один из них не является обязательным, и атеросклероз возникает как у лиц с гиперхолестеринемией, так и с нормальным содержанием холестерина в крови, у лиц с артериальной гипертензией и с нормальным давлением крови, у лиц с ожирением и кахексией, на фоне сахарного диабета и без него [2,3]. Вопрос о том, можно ли это считать следствием не только этиологической многофакторности атеросклероза, но и множества его патогенетических форм, или же различные этиологические факторы проецируются на общие патогенетические механизмы, остается наиболее дискуссионным и наиболее широко исследуемым как в условиях эксперимента, так и клиники. Хотя большинство исследователей признает, что гиперхолестеринемия не является ведущим фактором атеросклероза, она продолжает рассматриваться как основной показатель наличия и тяжести течения процесса, как ведущий критерий прогнозирования его исходов и эффективности лечения [3,4].

В последнее время сформулировано понятие липидотранспортной системы, которая осуществляет транспорт липидов в организме, прежде всего ХС и ТГ, липопротеинами различных классов [5]. До настоящего времени неопределенны границы возможных изменений отдельных показателей липидотранспортной системы в разных возрастных группах. Кроме того, в последнее время обозначилась тенденция к более частому появлению атеросклероза у лиц молодого возраста [6]. В целом, это является медицинской и государственной проблемой и поэтому требует более тщательного изучения.

Цель исследования

Изучение особенностей показателей липидотранспортной системы у больных с выраженным

диффузным атеросклерозом сосудов и гипертонической болезнью в зависимости от возраста и пола.

Материал и методы

Обследовано 214 больных с клиническим диагнозом диффузный атеросклероз и гипертоническая болезнь в возрасте 39-81 год (средний возраст $60,3 \pm 3,1$ года), из них 82 (39,5%) женщин и 132 (60,5%) мужчин, находящихся на стационарном лечении в кардиологическом отделении Областного медицинского центра г. Одессы. Группу сравнения составили 116 больных с атеросклерозом аорты, из них 51 (49,3 %) женщина и 65 (50,7 %) мужчины в возрасте 47-69 лет (средний возраст $59,1 \pm 5,7$ года). Все обследованные были распределены на группы по возрасту и полу.

Исследования липидотранспортной системы проводили ферментативным методом с использованием тест-наборов фирмы *Cogma Diana* (Польша). Определяли содержание общего холестерина (ОХС) и триглицеридов (ТГ) в сыворотке плазмы и уровень холестерина в липопротеидах высокой плотности (ХС-ЛПВП). Концентрацию ХС-ЛПВП устанавливали после осаждения фракций липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) под действием гепарина и ионов марганца. Содержание ХС в ХС-ЛПНП и ХС-ЛПОНП рассчитывали математически по формуле Фридвальта, коэффициент атерогенности (КА) – по А.Н. Климову.

Статистическую обработку материала проводили на персональном компьютере с помощью программ «Excel». Достоверность различий оценивали по критерию Стьюдента (различия считали достоверными при $p \leq 0,05$).

Обсуждение результатов исследования

Изучение липидного обмена у пациентов с диффузным атеросклерозом при нормальных величинах артериального давления (АТ) и диффузным атеросклерозом с гипертонической болезнью (АТ+ГБ) обеих полов (табл. 1) демонстрирует значительные нарушения фактически всех показателей липидограммы.

Так, содержание ОХС было незначительно выше референтных величин ($5,0$ ммоль/л) во всех группах, за исключением пациенток с АТ, где отмечалось минимальное значение ОХС ($4,81 \pm 0,93$ ммоль/л). Наблюдалось значительное повышение фракции ХС-ЛПНП во всех группах обследованных относительно референтных величин ($2,2$ ммоль/л), на фоне умеренного роста уровня ХС-ЛПОНП и снижения ХС-ЛПВП, хотя величины оставались в границах допустимых норм. Уровень ТГ сыворотки крови был максимальным у

мужчин с гипертонической болезнью ($1,53 \pm 0,67$ ммоль/л), в то время как он среди женщин достигал наибольших значений ($1,26 \pm 0,55$ ммоль/л) у пациенток без ГБ. Обращает на себя внимание факт прогрессирующего роста КА у женщин обеих обследуемых групп относительно пациентов-мужчин соответственно, где КА значительно не отличался между собой и оставался в пределах допустимой нормы.

Для комплексной оценки состояния липидотранспортной системы у больных в зависимости от возраста и пола мы провели сравнительную характеристику данных групп пациентов. Проведенные нами исследования выявили наибольший уровень ОХС, ТГ и ХС-ЛПНП у пациенток с атеросклерозом (60-69 лет), в то время как аналогичная динамика показателей наблюдалась у пациенток с АТ+ГБ в более молодом возрасте (50-59 лет), (табл. 2,3).

При этом КА достоверно отражал динамику изменений липидного обмена атерогенной направленности и достигал максимального уровня $4,28 \pm 1,46$ и $4,07 \pm 0,89$ соответственно относительно остальных возрастных групп. Концентрация ХС-ЛПВП существенно не отличалась между возрастными группами у пациенток с АТ+ГБ и АТ, исключение составила группа больных 40-49 лет с АТ, где ХС-ЛПВП был минимальным ($0,94 \pm 0,07$ ммоль/л), хотя все величины были в пределах нижней границы референтных единиц. Следует отметить, что у пациенток с АТ (40-49 лет) отмечалась выраженная гипохолестеринемия ($3,65 \pm 0,38$ ммоль/л) на фоне комбинированной дислипидемии. Учитывая динамику изученных показателей разных возрастных групп, мы пришли к выводу, что не всегда высокий уровень ОХС, ТГ, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП связан с более тяжелой формой заболевания. Так, пик концентрации этих фракций липопротеидов приходится на возраст 60-69 лет у больных с АТ и на возраст 50-59 лет у больных с ГБ, в то время как к более пожилому возрасту в этой группе пациентов наблюдается тенденция к снижению уровня ОХС, ТГ и ХС-ЛПОНП, а, следовательно, и КА.

Анализ показателей липидотранспортной системы у мужчин (табл. 4,5) показал, что у пациентов с АТ+ГБ всех возрастных групп наблюдается умеренная гиперхолестеринемия, за исключением пациентов 70-79 лет, для которых характерна была гипохолестеринемия ($4,92 \pm 1,02$ ммоль/л).

В отличие от данных пациентов, у больных АТ гипохолестеринемия отмечалась в первой возрастной группе, а максимальные значения ОХС – $5,27 \pm 0,91$ ммоль/л – в возрасте 60-69 лет. Динамика ТГ носила обратный характер: у больных

Таблиця 1

Средние показатели липидного обмена у пациентов исследуемых групп, М±m

Показатели ммоль/л	женщины		мужчины	
	атеросклероз (n=51)	АТ+ГБ (n=82)	атеросклероз (n=65)	АТ+ГБ (n=132)
ОХС	4,81±0,93	5,06±1,03	5,08±1,03	5,09±1,05
ХС-ЛПВП	1,08±0,17	1,13±0,08	1,11±0,15	1,05±0,08
ТГ	1,26±0,55	1,19±0,45	1,49±0,43	1,53±0,67
ХС-ЛПОНП	0,60±0,24	0,54±0,21	0,65±0,20	0,68±0,28
ХС-ЛПНП	3,93±1,17	3,59±0,68	3,37±0,88	3,40±0,82
КА, ед.	4,23±1,15	5,09±0,50*	3,72±0,92	3,92±1,02

Примечание. * - достоверность различий по сравнению с пациентами с ГБ

Таблиця 2

Показатели липидотранспортной системы у пациенток с атеросклерозом, М±m

Показатели, ммоль	Атеросклероз			
	40-49 лет (n=4)	50-59 лет (n=18)	60-69 лет (n=19)	70-79 лет (n=18)
ОХС	3,65±0,38	5,17±1,24*	5,36±1,50*	5,04±0,59*
ХС-ЛПВП	0,94±0,07	1,08±0,12	1,06±0,22	1,01±0,10
ТГ	0,78±0,30	1,25±0,54*	1,27±0,56*	1,36±0,48*
ХС-ЛПОНП	0,36±0,14	0,66±0,22*	0,62±0,26*	0,62±0,22*
ХС-ЛПНП	2,24±0,44	3,55±1,05	3,99±1,51*	3,40±0,68
КА, ед.	2,74±0,17	3,88±0,97	4,28±1,46*	4,08±0,69*

Примечание. * - достоверность различий по сравнению с пациентами 40-49 лет

Таблиця 3

Показатели липидотранспортной системы у пациенток с атеросклерозом и гипертонической болезнью, М±m

Показатели, ммоль	Атеросклероз+ ГБ			
	40-49 лет (n=6)	50-59 лет (n=27)	60-69 лет (n=32)	70-79 лет (n=14)
ОХС	4,92±0,98	5,51±1,04*	5,47±0,94	5,25±1,07
ХС-ЛПВП	1,07±0,10	1,08±0,09	1,10±0,13	1,09±0,10
ТГ	1,39±0,38	1,61±0,62*	1,55±0,60	1,50±0,57
ХС-ЛПОНП	0,67±0,21	0,73±0,28	0,75±0,29	0,69±0,26
ХС-ЛПНП	3,13±0,88	3,56±0,98	3,71±0,74	3,69±0,74
КА, ед.	3,62±1,13	4,07±0,89	4,03±0,80	4,06±1,03

Примечание. * - достоверность различий по сравнению с пациентами 40-49 лет

Таблиця 4

Показатели липидотранспортной системы у пациентов с атеросклерозом, М±m

Показатели, ммоль	Атеросклероз			
	40-49 лет (n=6)	50-59 лет (n=27)	60-69 лет (n=32)	70-79 лет (n=14)
ОХС	4,79±1,19	5,08±1,15	5,27±0,91	5,02±0,58
ХС-ЛПВП	1,04±0,10	1,08±0,12	1,05±0,10	1,09±0,11
ТГ	1,42±0,53	1,47±0,68	1,24±0,40*	1,14±0,42*
ХС-ЛПОНП	0,62±0,24	0,68±0,31	0,56±0,16	0,52±0,18
ХС-ЛПНП	3,19±1,08	3,44±0,96	3,61±0,84	3,40±0,41
КА, ед.	3,57±0,90	3,81±0,84	4,03±0,91*	3,58±0,34

Примечание. * - достоверность различий по сравнению с пациентами 40-49 лет

АТ+ГБ отмечалась тенденция к увеличению уровня ТГ в зависимости от возраста пациентов, а для больных с АТ – снижение – максимальные величины в возрасте 50-59 лет и минимальные –

70-79 лет (1,47±0,68 ммоль/л и 1,14±0,40 ммоль/л соответственно). Концентрация ХС-ЛПОНП снижалась у пациентов с разной нозологией в зависимости от возраста, в то время как содержание

Таблица 5

Показатели липидотранспортной системы у пациентов с атеросклерозом и гипертонической болезнью, М±m

Показатели, ммоль	Атеросклероз+ ГБ			
	40-49 лет (n=6)	50-59 лет (n=27)	60-69 лет (n=32)	70-79 лет (n=14)
ОХС	5,04±0,89	5,03±0,91	5,14±0,97	4,92±1,02
ХС-ЛПВП	1,04±0,09	1,05±0,10	1,06±0,09	1,08±0,09
ТГ	1,47±0,54	1,51±0,71	1,51±0,66	1,50±0,76
ХС-ЛПОНП	0,65±0,24	0,67±0,30	0,67±0,29	0,60±0,26
ХС-ЛПНП	3,35±0,68	3,32±0,69	3,49±0,81	3,24±0,83
КА, ед.	3,87±0,81	3,79±0,83	3,98±0,95	3,59±1,13

Примечание. * - достоверность различий по сравнению с пациентами 40-49 лет

ХС-ЛПНП незначительно увеличивалось у пациентов к 60-69 годам, а затем снижалось к 70-79 годам как у пациентов с АТ, так и АТ+ГБ (с 3,61±0,84 до 3,40±0,41 ммоль/л и с 3,49±0,81 до 3,24±0,83 соответственно). Уровень антиатерогенных ХС-ЛПВП достоверно не изменялся между возрастными и нозологическими группами. Обращало внимание максимальное повышение величины КА в одной возрастной группе как у больных атеросклерозом с ГБ, так и без нее (4,03±0,91 и 3,98±0,95 соответственно).

Выводы

Таким образом, проведенный комплексный анализ выявил разнонаправленные нарушения липидотранспортной системы у больных атеросклерозом и гипертонической болезнью в зависимости от возраста и пола. Установлено, что у женщин, больных диффузным атеросклерозом, осложненным гипертонической болезнью, наблюдается более выраженная дислипидемия, проявляющаяся гиперхолестеринемией, увеличением количества ХС-ЛПОНП, снижением уровня ТГ и ХС-ЛПНП, чем у мужчин того же возраста. Содержание ХС-ЛПВП обычно остается в пределах нормы у обеих полов. Следует отметить, что у женщин в возрасте 40-49 лет диффузный атеросклероз чаще развивается на фоне выраженной гипохолестеринемии. Группами риска при атеросклерозе у женщин является возраст 60-69 лет, у мужчин – 50-59 лет, а при атеросклерозе в сочетании с гипертонической болезнью – 60-69 лет у обеих полов. Все это позволяет рассматривать нарушения липидного обмена как одно из ведущих звеньев патогенеза атеросклероза.

Перспективы дальнейших исследований

Будут продолжены исследования в избранном направлении.

Литература. 1. Гогин Е.Е. Артериальная гипертония и гипертоническая болезнь (диагноз синдромный и диагно-

нозологический) / Е.Е. Гогин // Терапевт. арх. — 2010. — Т. 82, № 4. — С. 5-10. 2. Гуревич В. С. Современные представления о патогенезе атеросклероза [Электронный ресурс] / В. С. Гуревич // Болезни сердца и сосудов. Актуальные и спорные вопросы. — 2006. — Т. 1, № 4. — Режим доступа: <http://www.asvomed.ru/php/content.php?id=3193> 3. Талаева Т.В., Братусь В.В. Атеросклероз: многофакторность и системность патогенеза / Т.В. Талаева, В.В. Братусь // Український кардіологічний журнал. — 2007. — № 5. — С. 101-111. 4. Титов В.Н. Атеросклероз как патология полиеновых жирных кислот. Биологические основы теории атеросклероза / В.Н. Титов // Москва, 2002. — 495 с. 5. Федченко Н.П., Федченко Н.Н. Теоретические и морфологические закономерности патогенеза атеросклероза и основных его осложнений. Новые подходы к их профилактике и лечению / Н.П. Федченко, Н.Н. Федченко // Морфология. — 2009. — Т. 3, № 1. — С. 14-21. 6. Шостак Н.А. К вопросу об атеросклерозе как о системном мультифокальном процессе / Н.А. Шостак // Клиницист. — 2008. — № 4. — С. 3-7.

ЛІПІДОТРАНСПОРТНА СИСТЕМА ТА ГІПЕРТОНІЧНА ХВОРОБА

А.І. Гоженко, С.Г. Котюжинська, М.М. Пустовойт

Резюме. Проведений нами комплексний аналіз виявив різноспрямовані порушення ліпідотранспортної системи у хворих на атеросклероз і гіпертонічну хворобу залежно від віку і статі. Встановлено, що в жінок, хворих на дифузний атеросклероз, ускладнений гіпертонічною хворобою, спостерігається більш виражена дисліпідемія, що проявляється гіперхолестеринемією, збільшенням кількості ХС-ЛПДНП, зниженням рівня тригліцеридів і ХС-ЛПНП, ніж у чоловіків того ж віку. Зміст ХС-ЛПВП зазвичай залишається в межах норми в обох статей. Слід зазначити, що у жінок у віці 40-49 років дифузний атеросклероз частіше розвивається на тлі вираженою гіпохолестеринемії. Групами ризику при атеросклерозі в жінок є вік 60-69 років, у чоловіків - 50-59 років, а при атеросклерозі в поєднанні з гіпертонічною хворобою - 60-69 років в обох статей. Все це дозволяє розглядати порушення ліпідного обміну як одну з провідних ланок патогенезу атеросклерозу.

Ключові слова: ліпідотранспортна система, холестерин, ліпопротеїди, атеросклероз, гіпертонічна хвороба.

UDC 616.831-002+616.379-008

LIPID TRANSPORT SYSTEM AND HYPERTENSION

A. Gozhenko¹, S. Kotyuzhynskaya², M.M. Pustovoi²

The aim of the research. Study of peculiarities of lipid transport system indicators in patients with evident diffuse atherosclerosis of vessels and hypertension depending on age and sex.

Methods. 214 patients with a clinical diagnosis of diffuse atherosclerosis and hypertension at the age of 39-81 years old

(mean age is $60,3 \pm 3,1$ years), 82 (39.5%) out of them being women and 132 (60.5%) - men being treated at the out-patient setting in cardiological department of the Regional medical centre of Odessa city.

Results. The study of lipid metabolism in patients with diffuse atherosclerosis under normal values of blood pressure (AT) and diffuse atherosclerosis with hypertension (AT+HT) of both sexes demonstrates the considerable violations of virtually all indices of lipid spectrum. A significant increase of cholesterol-LDL-C fraction in all the groups examined relative to reference values (2.2 mmol/l) was observed against a background of a moderate growth of the level of CS – VLDL and a cholesterol-HDL reduction although the values remained within the limits of the permissible standards. The level of the blood serum Tg was the highest in men with hypertension ($1,53 \pm 0,67$ mmol/l), while it reached maximum values ($1,26 \pm 0,55$ mmol/l) in patients without HT.

Comparative characteristics of these groups of patients, depending on age and gender demonstrated that the highest level of AAB, Tg, and cholesterol-LDL-C was observed in patients with AT (aged from 60 to 69), while similar dynamics of indicators was noted in patients with AT+HT at a younger age (50-59 years). The concentration of cholesterol-HDL does not significantly differ between aged groups in the patients with AT+HT, except the group of patients of 40-49 years with AT, where cholesterol-HDL was minimal ($0,94 \pm 0,07$ mmol/l), although all values were within the limits of the low border of reference units. Analysis of lipid transport system indices in men showed that in patients with AT+HT of all aged groups a mild hypercholesterolemia was observed, except patients of 70-79 years, having hypocholesterolemia ($4,92 \pm 1,02$ mmol/l). The level of antiatherogenic cholesterol-HDL authentically did not change

between aged groups and nosologic ones. A maximum increase in the values of atherogenicity index in the same aged group both in patients atherosclerosis with HT and without it ($4,03 \pm 0,91$ and $3,98 \pm 0,95$ correspondingly) was worthy of note.

Conclusions. A comprehensive analysis has revealed significant violations of lipid transport system of patients with atherosclerosis and essential hypertension depending on age and sex. It has been established, that a more pronounced dyslipidemia, manifested hypercholesterolemia, increase in the number of low-VLDL, reduction in Tg levels and cholesterol-LDL-C in women with diffuse atherosclerosis, complicated by hypertension, was observed than in men of the same age. The content of cholesterol-HDL usually remains within the normal range in both genders. It should be noted that among women at the age from 40 to 49 years diffuse atherosclerosis often develops against a background of expressed hypocholesterolemia. The groups of risk at atherosclerosis in women is the age from 60 to 69 years and 50-59 years for men, and in case of atherosclerosis in conjunction with hypertensive disease – it is 60-69 years for patients of both genders. All this taken together enables to consider the violations of lipid exchange as one of the leading component in atherosclerotic pathogenesis.

Key words: lipid transport system, cholesterol, lipoproteins, atherosclerosis, hypertension.

¹SD «Ukrainian Research Institute of Medicine of Transport» Odessa

²Odessa national medical University
e-mail: sveta67kot@mail.ru

Clin. and experim. pathol. - 2012. - Vol. 11, №4 (40). - P. 48-52.

Надійшла до редакції 07.02.2012

Рецензент – проф. Т.О.Ляцук

© А.И. Гоженко, С.Г. Котюжинская, М.М. Пустовойт, 2012

УДК 612.26:612.67.015.3

Є.М. Горбань
Н.О. Утко
Н.В. Топольнікова
О.В. Под'яченко

ДУ "Інститут геронтології
ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України",
Київ

ВПЛИВ ГІПОКСИЧНОГО ТРЕНУВАННЯ НА ВУГЛЕВОДНИЙ ОБМІН ТА ПРОЦЕСИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ У ТКАНИНАХ ЩУРІВ У РАННІ ТЕРМІНИ ПІСЛЯ ОДНОРАЗОВОГО ОПРОМІНЕННЯ

Ключові слова: гіпоксичне тренування, іонізуюче випромінювання, глюкоза, глікозильований гемоглобін, перекисне окиснення ліпідів.

Резюме. Мета роботи - дослідити радіопротекторний вплив гіпоксичного тренування (ГТ) на окремі показники вуглеводного обміну і перекисного окиснення ліпідів у тканинах щурів у ранні терміни після однократного опромінення в сублетальній дозі. Хронічне ГТ щурів упродовж місяця перед однократним рентгенівським опроміненням у дозі 5 Гр знижувала ступінь підвищення HbA_{1c} у порівнянні з групою опромінених тварин, запобігало тенденції до зниження Кат-активності в тканині печінки і зниження вказаного показника в тканині серця щурів у ранні строки після опромінення.

Вступ

Реакцією організму на одноразове опромінення в летальній і сублетальних дозах є активація стрес-реалізуючих систем, зокрема, багатофазове підвищення рівня глюкокортикоїдів, що чинять гіперглікемічний ефект [1]. Від зазначених ендокринних реакцій багато в чому залежить тяжкість радіаційних ушкоджень організму і сприятливість перебігу гострої променевої хвороби. Радіаційно-індуковане порушення вуглеводного обміну може призводити до розвитку цукрового діабету, про що свідчить зростання виникнення ЦД серед учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС та серед населення, що проживає на забрудненій радіонуклідами території [2].

Активізація стрес-реалізуючих систем є відповідною реакцією організму, еволюційно виробленою і генетично запрограмованою на зрушення про- і антиоксидантної рівноваги, обумовлене збільшенням кількості активних форм кисню в органі-мішені стресорного впливу [3]. При цьому продукти перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) виступають в якості того первинного медіатора, існування якого передбачив з самого початку Г. Сельє і природа якого залишалася досі нерозкритою.

Велике значення має пошук профілактичних засобів, які б ефективно зменшували ушкодження організму в умовах несприятливого впливу факторів навколишнього середовища, зокрема іонізуючого випромінювання (ІВ). До таких засобів відносяться гіпоксичне тренування (ГТ), що є ні чим іншим, як способом моделювання гірських умов в нормобаричній рівнинній атмосфері, які підвищують загальну неспецифічну резистентність організму, полегшують перенесення фізичних навантажень, впливу хімічних агентів та ін. [4].

Мета дослідження

Вивчити радіопротекторний вплив ГТ на вуглеводний обмін і ПОЛ у тканинах щурів у ранні

терміни після одноразового рентгенівського опромінення (R-опромінення) в сублетальній дозі.

Матеріал і методи

Дослідження проведено на 18 дорослих (7-8 міс) щурах-самцях популяції Вістар, поділених на три групи: 1 - контрольна, 2 - щури, піддані впливу одноразового R-опромінення за допомогою рентген-установки "РУМ-17" в дозі 5 Гр. (параметри опромінення: напруга на трубі - 170 кВ, сила струму - 12 мА, фільтр - 0,5 мм Cu і 1,0 мм Al, фокусна відстань - 45 см, потужність дози - 0,833 сГр/с, тривалість опромінення - 10 хв, щури брали в досвід через 4 доби після R-опромінення); 3 - щури, яких піддавали хронічному ГТ (дихання повітряною сумішшю, що містить 12 об% O_2 , протягом 2 год щодня, 5 днів на тиждень протягом 1 міс), тварин опромінювали через 1 добу після закінчення хронічного ГТ.

Рівень глюкози в крові визначали натще глюкозооксидазним методом за допомогою набору «Філісіт діагностика» (Україна). Рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) в крові визначали колориметричним методом із використанням 0,05 М тіобарбітурової, 40% трихлороцтової та 0,3 Н щавлевої кислот за допомогою набору «Діабет-тест» (Україна). Інтенсивність вільнорадикального окиснення в гомогенатах тканин печінки і серця оцінювали за рівнем малонового діальдегіду (МДА). Концентрацію активних продуктів тіобарбітурової кислоти визначали в гомогенатах за методом M. Uchiyama [5], концентрацію білка - за допомогою наборів Sentinel (Італія). Для визначення активності супероксиддисмутази (СОД) використовували метод, заснований на здатності ферменту гальмувати реакцію аутоокиснення адреналіну в адренохром при рН = 10,2 [6]. Активність каталази (Кат) визначали методом H. Aebi за швидкістю утилізації H_2O_2 [7]. Активність глутатіонпе-

роксидази (ГП) вимірювали за убутку НАДФН у сполученій глутатіонредуктазній реакції [8].

Статистична обробка результатів здійснена за методом Ст'юдента для непарних вимірів.

Обговорення результатів дослідження

Через 4 доби після R-опромінення в дозі 5 Гр виявлено достовірне підвищення рівня глюкози в крові щурів у порівнянні з контролем (табл. 1). За даними літератури, в ранні терміни після впливу ІВ в летальних і сублетальних дозах підвищення рівня глюкози в крові збігається з підвищенням активності кори надниркових залоз [1]. Підвищення рівня глюкози в крові на 4 добу після опромінення, швидше за все, є наслідком вторинної реакції кори надниркових залоз на дію ІВ, як результату патологічних змін, що відбуваються в процесі розвитку гострої променевої хвороби.

Хронічне ГТ протягом 1 міс перед одноразовим R-опроміненням спричиняло тенденцію до зменшення ступеня зростання рівня глюкози в крові щурів через 4 доби після опромінення, хоча при цьому він залишався підвищеним порівняно з контролем.

Підвищення рівня глюкози в крові супроводжується активацією утворення різних сполук глюкози з білками. Рівень HbA_{1c} відображає середню концентрацію глюкози в організмі за останні 2-3 міс, оскільки утворюваний HbA_{1c} акумулюється всередині еритроцитів і зберігається протягом усього терміну їх життя [9].

Через 4 доби після R-опромінення спостерігалось достовірне (дворазове) підвищення рівня HbA_{1c} в крові щурів, у порівнянні з контролем (табл. 1). Це може бути наслідком неодноразового підвищення рівня глюкози в ранні терміни після опромінення у відповідь на багатофазні підвищен-

ня рівня глюкокортикоїдів, що спричиняють гіперглікемічний ефект.

Рівень HbA_{1c} в крові опромінених тварин, підданих впливу хронічного ГТ, достовірно знижувався майже на 30% у порівнянні з групою опромінених тварин, хоча, як і рівень глюкози в крові, також залишався підвищеним порівняно з контролем (табл. 1). На підставі отриманих результатів можна зробити висновок про певний сприятливий вплив ГТ на стрес-реалізуючу нейроендокринну систему організму і, певною мірою, підвищення радіорезистентності організму.

Виявлена тенденція до зниження рівня гемоглобіну в плазмі крові щурів через 4 доби після впливу ІВ (табл. 1). Хронічне ГТ запобігало прояву цієї тенденції в опромінених тварин.

У тканині печінки щурів через 4 доби після опромінення не спостерігалось достовірних змін рівня МДА – показника інтенсивності ПОЛ, при цьому виявлена виражена тенденція до зниження Кат-активності (табл. 2). Через 4 доби після опромінення щурів, яких попередньо піддавали тривалому ГТ, не виявлено змін рівня МДА, СОД- і ГП-активностей у тканині печінки як у порівнянні з контролем, так і в порівнянні з групою опромінених тварин (табл. 2). Разом із тим, Кат-активність у тканині печінки опромінених щурів після попереднього ГТ була достовірно підвищена як у порівнянні з контролем, так і з групою опромінених тварин.

Як нами було показано раніше, через 2 доби після R-опромінення в дозі 5 Гр відбувається виснаження Кат-активності в тканині печінки щурів [10]. Застосування ГТ перед одноразовим R-опроміненням сприятливо вплинуло на Кат-активність у тканині печінки щурів: запобігало виснаженню зазначеної ланки антиоксидантної системи через 4 доби після опромінення.

Таблиця 1

Рівні гемоглобіну, глюкози і глікозильованого гемоглобіну в крові щурів через 4 доби після одноразового R-опромінення в дозі 5 Гр, якому передувало гіпоксичне тренування протягом 1 міс

Групи тварин	Глюкоза, ммоль/л	Гемоглобін, г/л	HbA_{1c} , мкмоль/л
Контроль	4,40 ± 0,46	27,71 ± 4,99	3,72 ± 0,29
Опромінення	7,90 ± 1,15*	20,64 ± 4,81	7,15 ± 0,72*
ГТ + опромінення	6,69 ± 0,82*	26,16 ± 2,66	5,06 ± 0,27* #

Примітка. (для табл. 1 і 2): * — $P < 0,05$ порівняно з групою контролю. # — $P < 0,05$ порівняно з групою опромінення.

Таблиця 2

Показники перекисного окиснення ліпідів в тканинах печінки і серця щурів через 4 доби після одноразового R-опромінення в дозі 5 Гр, якому передувало гіпоксичне тренування протягом 1 міс

Групи тварин	Рівень МДА, нмоль/мг білка	Активність		
		СОД, ум.од/мг білка	Кат, мкмоль/(мг білка•хв)	ГП, нмоль/(мг білка•хв)
тканина печінки				
Контроль	1,42 ± 0,09	71,8 ± 9,0	206,9 ± 18,0	38,76 ± 8,76
Опромінення	1,27 ± 0,07	69,7 ± 0,8	170,7 ± 20,9	36,81 ± 6,06
ГТ+опромінення	1,75 ± 0,32	71,2 ± 1,6	270,9 ± 18,5* #	40,71 ± 0,87
тканина серця				
Контроль	1,27 ± 0,10	16,19 ± 1,49	16,54 ± 1,44	42,66 ± 7,23
Опромінення	1,07 ± 0,07	18,27 ± 0,85	8,65 ± 2,97*	34,88 ± 5,08
ГТ+опромінення	1,16 ± 0,07	15,61 ± 0,63	11,69 ± 1,98	30,84 ± 6,73

Через 4 доби після опромінення не спостерігалося достовірних змін рівня МДА у тканині серця шурів, але виявлено зниження Кат-активності (табл. 2). Застосування ГТ не спричиняло істотних змін рівня МДА у тканині серця шурів через 4 доби після опромінення як у порівнянні з контролем, так і в порівнянні з групою опромінених тварин. При цьому ГТ зменшувало ступінь зниження Кат-активності в тканині серця, який спостерігався в групі опромінених тварин без попереднього застосування ГТ.

Таким чином, можна стверджувати, що застосування ГТ протягом 1 міс перед одноразовим R-опроміненням у сублетальній дозі (5 Гр) чинить сприятливий вплив на стан антиоксидантної системи шурів: запобігає тенденції до зниження активності ферменту Кат у тканині печінки та зменшує ступінь її зниження в тканині серця через 4 доби після опромінення.

Висновки

Хронічне ГТ протягом 1 міс перед одноразовим R-опроміненням у сублетальній дозі 5 Гр знижувало через 4 доби після опромінення ступінь підвищення рівня HbA_{1c} в крові в порівнянні з групою опромінених тварин, запобігало тенденції до зниження Кат-активності в тканині печінки та зниженню рівня зазначеного показника в тканині серця шурів.

Перспективи подальших досліджень

Отримані нами результати свідчать про доцільність подальшого дослідження радіопротекторних ефектів ГТ.

Література. 1. Коваленко А.Н. Системные радиационные синдромы / А.Н. Коваленко, В.В. Коваленко – Николаев: Изд-во НГТУ им. Петра Могилы, 2008. – 248 с. 2. Горбачева Е.В. Распространенность сахарного диабета и диабетической ретинопатии среди участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, проживающих в Харьковской области / Е.В. Горбачева // Междунар. эндокринол. журн. – 2011. – Т.33, №1. – С.15-19. 3. Барабой В.А. Перекисное окисление липидов и радиация / В.А. Барабой, В.Э. Орёл, И.М. Карнаух. – К: Наукова думка, 1991. – 256 с. 4. Гипокситерапия / В.В. Горанчук, Н.И. Сапова, А.О. Иванов - СПб: ООО «ЭЛБИ – СПб», 2003. – 536 с. 5. Uchiyama M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test / M. Uchiyama, M. Mihara // Anal. Biochem. – 1978. – V.86, № 1. – P. 271-278. 6. Методи оцінки та корекції порушень антиоксидантної системи у осіб, що зазнали радіаційного впливу в зв'язку з аварією на ЧАЕС / Л.М. Овсяникова, С.М. Альохина, О.Ф. Протас [та ін.] – К., 1999. – 18 с. 7. Aebi H. Catalase in vitro / H. Aebi // Meth Enzymol. – 1984. – V.105. – P. 121-126. 8. Paglia D.E. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase / D.E. Paglia, W.N. Valentine // J. Clin. Med. – 1967. – V.70. – P. 158-169. 9. Анализ методов определения уровня гликозилированного гемоглобина в лечебно-профилактических учреждениях города Санкт-Петербурга / А.П. Лихоносова, Н.П. Лихоносов, О.Г. Кузнецова // Междунар. эндокринол. журн. – 2010. – Т.30, №6. – С.23-32. 10. Горбань С.М. Вікові особливості радіаційних змін інсуліно-резистентності організму за умов гіпоксичного впливу / С.М. Горбань, Н.В. Топольнікова, М.В. Осипов // УРЖ. – 2010. – Т.18, Вип. 4. – С.446-452. УДК 612.26:612.67.015.3

ВЛИЯНИЕ ГИПОКСИЧЕСКОЙ ТРЕНИРОВКИ НА УГЛЕВОДНЫЙ ОБМЕН И ПРОЦЕССЫ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В ТКАНЯХ КРЫС В РАННИЕ СРОКИ ПОСЛЕ ОДНОКРАТНОГО ОБЛУЧЕНИЯ

Е.Н. Горбань, Н.А. Утко, Н.В. Топольникова, Е.В. Подьяченко

Резюме. Цель работы - исследовать радиопротекторное влияние гипоксической тренировки (ГТ) на некоторые показатели углеводного обмена и перекисного окисления липидов в тканях крыс в ранние сроки после однократного облучения в сублетальной дозе. Хроническая ГТ крыс в течение 1 мес перед однократным рентгеновским облучением в дозе 5 Гр снижала степень повышения HbA_{1c} по сравнению с группой облученных животных, предотвращала тенденцию к снижению Кат-активности в ткани печени и снижение указанного показателя в ткани сердца крыс в ранние сроки после облучения.

Ключевые слова: гипоксическая тренировка, ионизирующее излучение, глюкоза, гликозилированный гемоглобин, перекисное окисление липидов

UDC 612.26:612.67.015.3

EFFECT OF HYPOXIC TRAINING ON CARBOHYDRATE EXCHANGE AND LIPID PEROXIDATION IN TISSUES OF RATS IN THE EARLY PERIOD AFTER A SINGLE X-RAY IRRADIATION

Е.М. Gorban, N.A. Iutko, N.V. Topolnikova, O.V. Podjachenko

Objective: To determine the effect of chronic hypoxic training (CHT) on some indices of carbohydrate metabolism and lipid peroxidation (LP) in rat tissues in the early period (4 days) after a single X-ray irradiation (X-irr.) at a sublethal dose.

Methods: Three groups of adult (7-8 months) Wistar population male rats were used: 1 – control; 2 – X-irr. at a dose of 0.0129 C/kg (5 Gy) (dose rate 0.00129 C/kg per/min), exposition time - 10 min; 3 – CHT (breathing with air mixture with 12 V% O₂ for 2 hours daily, five times a week, during 1 month) + X-irr. (in one day after of CHT end). Animals had been taken in to experiment 4 days after X-irr. Glucose, hemoglobin and glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}) levels in blood, malondialdehyde (MDA) level and activity of superoxidodismutase (SOD), catalase (Cat) and glutathione peroxidase (GP) in liver and heart homogenates were studied.

Results: X-irr. leads to significant increasing of blood glucose and HbA_{1c} levels in 4 days after irradiation. CHT decreased by 30 % of HbA_{1c} level compared with irradiated animals and the tendency to reduce the hemoglobin level in the blood 4 days after irradiation. No significant changes in the MDA level with identified decreasing trends Cat-activity were revealed in the liver tissue in 4 days after X-irr. CHT revealed no changes in the level of MDA, SOD- and GP-activity in the liver tissue as compared with the control and a group of X-irr. animals. Cat-activity in liver tissue of rats, exposed to CHT, were increased significantly as compared to the control and a group of irradiated animals. No significant changes in the MDA level in the heart tissue; a decreasing Cat-activity was found only. CHT don't lead to changes in the MDA level in the heart tissue in 4 days after X-irr. as compared to control, and with a group of irradiated animals. CHT prevented declining Cat-activity in heart tissue which was observed in the group of irradiated animals.

Conclusion: CHT of rats during 1 month prior to a single X-irr. at a sublethal dose can prevent of manifestations of some radioinduced effects in 4 days after irradiation.

Key words: chronic hypoxic training, ionizing radiation, glucose, glycosylated hemoglobin, lipid peroxidation

SI "Institute of Gerontology named after D.F.Chebotaev NAMS of Ukraine" (Kyiv)

Clin. and experim. pathol.- 2012.- Vol.11, №4 (40).-P.53-55.

Надійшла до редакції 07.02.2012

Рецензент – проф. В.Ф.Мислицький

© С.М. Горбань, Н.О. Утко, Н.В. Топольнікова, О.В. Под'яченко, 2012

УДК 616.831-001-036.869-02:616.831-008.6]-073

Б. В. ЗадорожнаЛьвівський національний медичний
університет ім. Данила Галицького**КЛІНІКО-ДОППЛЕРОГРАФІЧНІ
СПІВСТАВЛЕННЯ ПРИ КІРКОВО-
ВОГНИЩЕВОМУ СИНДРОМІ
ВІДДАЛЕНОГО ПЕРІОДУ ЧЕРЕПНО-
МОЗКОВОЇ ТРАВМИ**

Ключові слова: віддалений період
ЧМТ, кірково-вогнищевий синдром,
транскраніальна доплерографія
судин голови.

Резюме. Наведені результати доплерографічного дослідження
магістральних артерій голови (МАГ) хворих у співставленні з
клінічною симптоматикою домінуючого кірково-вогнищевого
синдрому віддаленого періоду черепно-мозкової травми (ЧМТ).

Вступ

Про ріст кількості хворих із віддаленими наслідками ЧМТ у структурі захворюваності свідчать багато дослідників [2, 6, 7, 8, 9]. Розлади гемодинаміки відіграють значну роль не лише в перебігу ЧМТ, але й у формуванні її віддалених наслідків [11, 12].

Кірково-вогнищевий синдром діагностується як провідний в 60 % пацієнтів із травматичною хворобою головного мозку (ТХГМ). Частіше спостерігаються пірамідні, рухові або координаторні розлади [1, 3].

На даний час дослідження мозкової гемодинаміки при післятравматичних розладах у хворих з ТХГМ ще недостатньо висвітлені в медичній літературі.

Мета дослідження

Вивчити особливості церебральної гемодинаміки при кірково-вогнищевому синдромі у віддаленому періоді ЧМТ.

Матеріал і методи

Для розв'язання поставлених завдань проведено комплексне клініко-параклінічне обстеження 59 пацієнтів у віддаленому періоді ЧМТ, в яких у клінічній картині ТХГМ домінував кірково-вогнищевий синдром. Факт перенесеної травми, її тяжкості та характер визначали на основі вивчення анамнезу і медичних даних лікувальних закладів, де хворі знаходилися на лікуванні в гострому періоді травми. Тяжкість травми діагностувалася відповідно до прийнятої в нашій країні класифікації черепно-мозкових травм [10]. Середній вік хворих становив $40,00 \pm 0,64$ років. Групу контролю склали 22 практично здорові особи середнього віку $38,27 \pm 1,81$ років. Хворі обстежувалися через 6 місяців із моменту отримання травми до 20 і більше років, що дозволило охопити практично увесь резидуальний період перебігу ТХГМ.

Обстеження МАГ проводилося транскраніальним лінійним доплерографом «Multigon 500 M» виробництва американської фірми Multigon Industries, Inc. USA ультразвуковим датчиком пульсуючого режиму з частотою випромінювання 2 МГц. Ефективність методу транскраніальної доплерографії (ТКД) визначається неінвазивністю, інформативністю, можливістю використання в динаміці як на амбулаторному, так і стаціонарному етапі. Здійснювалася поетапна локація інтракраніальних (передніх (ПМА), середніх (СМА), задніх мозкових (ЗМА, хребтових (ХА) та основної (ОА)) артерій. Прилад визначав систолічну та діастолічну швидкість по локованих судинах, на основі чого автоматично вираховував середню швидкість току крові по судині (СШК). Оскільки в зарубіжних та вітчизняних видання найбільш інформативною вважається середня швидкість лінійного кровотоку, то саме її ми прийняли за основу при розгляді наявності чи відсутності патологічних змін церебральних судин [4, 5, 13, 14].

Статистичну обробку отриманих даних здійснювали за допомогою персонального комп'ютера та програмних статистичних пакетів Windows XP, Microsoft Word, Excel (Office XP), Quattro Pro для Windows (Borland International 1993, версія 5.0). Рівень вірогідності усіх цифрових показників (р) визначався за допомогою параметричного критерію t Стьюдента. Для оцінки різниць відносних величин застосовували непараметричний критерій кутового перетворення (φ) Фішера. Різницю між порівнюваними величинами вважали вірогідною при $p < 0,05$.

Обговорення результатів дослідження

Кірково-вогнищевий синдром у більшості випадків (54,2%) спостерігався в осіб із давністю травми від одного до п'яти років (табл.). Він в

Таблиця

Давність травми у хворих з кірково-вогнищевим синдромом

Час після травми	Кількість хворих	
	абс.	%
від 6 місяців до 1 року	6	10,2
від 1 року до 5 років	32	54,2
від 5 років до 10 років	10	16,9
від 10 років до 20 років	7	11,9
20 і більше років	4	6,8
Всього хворих	59	100,0

основному проявлявся пірамідною недостатністю, різного ступеня вираженості координаторними розладами (мозочкова та лобна атаксія), порушенням вищих мозкових функцій. У діагнозі переважала легка органічна симптоматика. Клінічні прояви вогнищевих ураження головного мозку у вигляді геміпарезу та афазії спостерігалися рідше: у 14,1% (39 чол.) і 4,3% (12 чол.) випадків відповідно.

Кірково-вогнищевий синдром в основному виявлявся у хворих з наслідками перенесеної тяжкої (50,8%) та середньотяжкої (49,2%) ЧМТ.

З однаковою частотою (49,2%) кірково-вогнищевий синдром зустрічався у хворих з наслідками перенесеного важкого та середньої тяжкості забою головного мозку. Тільки в одного хворого (1,6%) він був наслідком дифузного аксонального ушкодження.

Серед хворих із кірково-вогнищевим синдромом домінували чоловіки (по 28,8%) віком від 30 до 49 років, особи обох статей у віці від 40 до 49 років (33,9%) та у віці від 30 до 39 років (32,2%). Менша кількість хворих була у віці до 30 років (22%) і вдвічі менша – після 50 років (11,9%).

Найчастіше спостерігалось поєднання кірково-вогнищевих синдрому з астенічним (50 випадків, 84,7%), із синдромом вегетосудинної дистонії (45 випадків, 76,3%), ліквородинамічним синдромом (29 випадків, 49,2%). Рідше (14 випадки, 23,8% і 12 випадків, 20,3% відповідно) зустрічались його поєднання з психоорганічним синдромом та синдромом післятравматичної епілепсії.

При проведенні ТКД МАГ здорових людей ми отримали наступні значення СШК: у правій СМА – $53,10 \pm 1,69$ см/сек, у лівій СМА – $55,98 \pm 1,63$ см/сек, у правій ПМА – $41,70 \pm 1,15$ см/сек, у лівій ПМА – $44,61 \pm 1,62$ см/сек, у правій ХА – $36,74 \pm 1,19$ см/сек, у лівій ХА – $37,10 \pm 1,01$ см/сек, у ОА – $37,44 \pm 1,12$ см/сек, у правій ЗМА – $35,81 \pm 0,86$ см/сек, у лівій ЗМА – $36,58 \pm 0,80$ см/сек.

СШК у судинах каротидного басейну на стороні травми голови у хворих з кірково-вогнищевим синдромом становила $34,17 \pm 0,73$ см/сек у СМА і $35,82 \pm 0,50$ см/сек у ПМА і була вірогідно ($p < 0,05$) нижчою від контрольних значень та аналогічних показників у СМА на нетравмованій стороні голови. У цих хворих також мало місце вірогідне ($p < 0,05$) зниження у порівнянні з контролем СШК на нетравмованому боці голови ($47,82 \pm 1,14$ см/сек у СМА та $44,90 \pm 1,22$ см/сек у ПМА).

Також ми реєстрували вірогідне зниження ($p < 0,05$) СШК порівняно з контрольними даними у хворих з кірково-вогнищевим синдромом у ОА та двох ЗМА. Так, СШК становила $32,45 \pm 0,81$ см/сек у ОА, $23,71 \pm 0,48$ см/сек у ЗМА на стороні травми та $23,69 \pm 0,56$ см/сек на нетравмованому боці голови. Однак нами не було встановлено вірогідної асиметрії ($p > 0,05$) току крові по двох ЗМА залежно від сторони ураження. Змін току крові по обох ХА ($34,38 \pm 1,12$ см/сек та $32,56 \pm 1,33$ см/сек відповідно на стороні травми та нетравмованому боці голови) у порівнянні з контролем у хворих із кірково-вогнищевим синдромом ми також не відзначили ($p > 0,05$). Тобто в цієї групи обстежених, у судинах вертебробазиллярного басейну ми не виявили істотної різниці ($p > 0,05$) у СШК на травмованій і нетравмованій стороні голови.

Висновок

Підводячи підсумки проведених нами досліджень, можна зробити висновок, що при кірково-вогнищевому синдромі поруч із клінічними проявами захворювання наявні розлади церебральної гемодинаміки, а саме, зниження кровотоку в судинах каротидного басейну на стороні травми голови, що, на нашу думку, свідчить про зменшення об'єму притоку крові до нейронів, які були уражені чи загинули внаслідок перенесеної ЧМТ.

Перспективи подальших досліджень

Ми сподіваємося, що виявлені нами гемодинамічні розлади в судинах каротидного басейну на стороні травми голови при кірково-вогнищевому синдромі віддаленого періоду ЧМТ можуть мати певне діагностичне і прогностичне значення та допоможуть клініцистам у підборі патогенетичної терапії.

Література. 1. Бицадзе А.Н. Клинико-патогенетическое обоснование и терапевтические аспекты отдаленных последствий черепно-мозговых травм: дисс. ... канд. мед. наук / А.Н. Бицадзе. – Л., 1990. – 240 с. 2. Волошин П.В. Диагностика, лечение и профилактика отдаленных последствий закрытых черепно-мозговых травм; реабилитация больных: метод. рекомендации / П.В. Волошин. - Харьков, 1990. - 22 с. 3. Волошин П.В. Неврологические аспекты периодизации черепно-мозговой травмы / П.В. Волошин,

И.И. Шогам // Вопр. нейрохирургии. – 1990. - № 6. – С. 25-27. 4. Лущик У.Б. Основы клінічної ультразвукової діагностики цереброваскулярних захворювань: артеріальний та венозний аспекти; клініко-гемодинамічні інтерпретація/ Лущик У.Б. - К., 1998. - 102 с. 5. Лущик У.Б. Основы методики ультразвуковой диагностики сосудов головного мозга: артериальный и венозный аспекты, клиническая интерпретация / Лущик У.Б. - К., 1997. - 108 с. 6. Медична реабілітація та відновне лікування хворих на травматичну енцефалопатію, що зазнали впливу чинників радіоекологічної катастрофи (методичні рекомендації / Укл.: Н.К. Мурашко, М.М. Матяш, Т.М. Парнікоза, Л.М. Пацало. – Київ, 2011. – 14 с. 7. Отдаленные последствия легких закрытых черепно-мозговых травм (частота, течение, критерии состояний компенсации и декомпенсации) / И.И. Шогам, М.С. Мелихов, Г.Ф. Черващенко [и др.] // Ж. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1991. - № 6. – С. 55-59. 8. Поліморфізм клініко-параклінічних змін при черепно-мозковій травмі / С.І. Шкробот, О.Ю. Бударна, З.В. Салій, Н.Р. Сохор // Вісн. наук. досліджень. – 2010. - № 3. – С. 22-24. 9. Ткаченко О.В. Клініко-нейровізуальні особливості у хворих з віддаленими наслідками закритої черепно-мозкової травми / О.В. Ткаченко, О.С. Корольова // Укр. неврол. ж. – 2009. - № 1. – С. 35-38. 10. Черепно-мозкова травма: сучасні принципи невідкладної допомоги: [навч.-метод. посібник] / С.Г. Педаченко, І.П. Шлапак, А.П. Гук, М.М. Пилипенко. – К.: ВАРТА, 2007. – 312 с. 11. Черненко И.И. Развитие цереброваскулярных нарушений у лиц с последствиями боевой черепно-мозговой травмы / И.И. Черненко // Междунар. мед. ж. – 2011. - № 4. – С. 21-24. 12. Ярош В.А. Структурно-гемодинамические нарушения при отдаленных последствиях легкой черепно-мозговой травмы у больных молодого и среднего возраста // Український вісник психоневрології. – 2004. – Т. 12, вип. 2 (39). – С. 55-56. 13. Batjer H.H. Transcranial doppler pulsativity in vasodilatation and stenosis / H.H. Batjer // J. Neurosurgery. - 1990. - V. 72, № 6. - P. 901-906. 14. Hashimoto B.E. New Method of Adult Transcranial Doppler / B.E. Hashimoto, C.W. Hattrick // J. Ultrasound Med. - 1991. - V. 10. - P. 49-53.

КЛИНИКО-ДОПЛЕРОГРАФИЧЕСКИЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ ПРИ КОРКОВО-ОЧАГОВОМ СИНДРОМЕ ОТДАЛЕННОГО ПЕРИОДА ЧЕРЕПНО- МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

Б. В. Задорожная

Резюме. Приведены результаты доплерографического исследования магистральных артерий головы (МАГ) больных в сопоставлении с клинической симптоматикой доминирующего корково-очагового синдрома отдаленного периода черепно-мозговой травмы (ЧМТ).

Ключевые слова: отдаленный период ЧМТ, корково-очаговый синдром, транскраниальная доплерография сосудов головы.

UDC 616.831-001-036.869-02:616.831-008.6]-073

CLINICO-DOPPLEROGRAPHIC COMPARISONS IN CASE OF CORTICO-FOCAL SYNDROME IN A REMOTE PERIOD OF CRANIOCEREBRAL INJURY

B. V. Zadorozhna

Purpose. To study peculiarities of cerebral hemodynamics at cortico-focal syndrome in a remote period of craniocerebral injury.

Methods. Complex clinico-neurological examination and determination of the average velocity of blood flow in the main arteries of the head by the method of transcranial dopplerography in 59 patients with the predominant focal-cortical syndrome in the clinical picture of the remote period of craniocerebral trauma and 22 persons of control group were performed.

Results. In patients with the predominant cortico-focal syndrome in the clinical picture of the remote period of craniocerebral trauma a reliable ($p < 0.05$) decrease of the average velocity of blood flow in main arteries of head was registered while compared with control group.

AVBF in vessels of carotid basin on the side of the head trauma in patients with the predominant cortico-focal syndrome in the remote period of craniocerebral trauma was reliably ($p < 0.05$) lower while compared with data of control group and data obtained from the non-traumatic side of the head. In the vessels of vertebra-basilar basin no reliable ($p > 0.05$) differences of AVBF were found.

The field of application. Neurology.

Conclusion. Summing up the results of the investigations carried out by us one can make a conclusion that in case of cortico-focal syndrome along with clinical manifestations of the disease disturbances of the cerebral hemodynamics are present, namely: the decrease of cerebral blood flow in carotid basin which to our opinion testifies reduced blood income to neurons which were injured or died as a result of traumatic brain injury.

Keywords: remote period of craniocerebral trauma, cortico-focal syndrome, transcranial dopplerography of cranial vessels.

Lviv National Medical University named after Danylo
Halytsky (Ukraine)
cell phone: 067 711 31 31
e-mail: anzador@rambler.ru

Clin. and experim. pathol. - 2012. - Vol. 11, №4 (40). - P. 56-58.

Надійшла до редакції 07.02.2012

Рецензент – проф. В.М.Пашковський

© Б. В. Задорожна, 2012

Б. В. ЗадорожнаЛьвівський національний медичний
університет ім. Данила Галицького**ОСОБЛИВОСТІ ЦЕРЕБРАЛЬНОЇ
ГЕМОДИНАМІКИ ПРИ АСТЕНІЧНОМУ
СИНДРОМІ ВІДДАЛЕНОГО ПЕРІОДУ
ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ****Ключові слова:** віддалений період
ЧМТ, астеничний синдром, транс-
краніальна доплерографія судин
голови.**Резюме.** Наведені результати доплерографічного дослідження
магістральних артерій голови (МАГ) хворих у співставленні з
клінічною симптоматикою домінуючого астеничного синдрому
віддаленого періоду черепно-мозкової травми (ЧМТ).**Вступ**

Астенія як провідний клінічний синдром виявляється у багатьох хворих неврологічного, терапевтичного, психіатричного профілю і характеризується поліморфізмом скарг та симптомів. Ознаки органічного ураження нервової системи не визначаються ні клінічними, ні параклінічними методами. Часто астеничний синдром виникає після перенесених травм головного мозку [1]. Так, за даними різних дослідників, як провідний синдром віддаленого періоду ЧМТ він діагностувався від 21 % до 50,2 % хворих із травматичною хворобою головного мозку (ТХГМ) [2, 5].

На сьогодні особливості перебігу астеничного синдрому у віддаленому періоді ЧМТ висвітлені не достатньо, зокрема, не вивчені гемодинамічні зміни, які мають велике значення у формуванні ТХГМ.

Мета дослідження

Вивчити особливості церебральної гемодинаміки при астеничному синдромі у віддаленому періоді ЧМТ.

Матеріал і методи

Для розв'язання поставлених завдань проведено комплексне клініко-параклінічне обстеження 47 пацієнтів у віддаленому періоді ЧМТ, в яких у клінічній картині ТХГМ домінував астеничний синдром. Факт перенесеної травми, її тяжкість та характер встановлювали на основі вивчення анамнезу і медичних даних лікувальних закладів, де хворі знаходилися на лікуванні в гострому періоді травми. Тяжкість травми визначалася відповідно до прийнятої в нашій країні класифікації черепно-мозкових травм [6]. Середній вік хворих становив $40,00 \pm 0,64$ років. Групу контролю склали 22 практично здорові особи середнього віку $38,27 \pm 1,81$ років. Хворі обстежувалися через 6 місяців із моменту отримання травми до 20 і

більше років, що дозволило охопити практично увесь резидуальний період перебігу ТХГМ.

Обстеження МАГ проводилося транскраніальним лінійним доплерографом «Multigon 500 M» виробництва американської фірми Multigon Industries, Inc. USA ультразвуковим датчиком пульсуючого режиму з частотою випромінювання 2 МГц. Ефективність методу транскраніальної доплерографії (ТКД) визначається неінвазивністю, інформативністю, можливістю використання в динаміці як на амбулаторному, так і стаціонарному етапах. Здійснювалася поетапна локація інтракраніальних (передніх (ПМА), середніх (СМА), задніх мозкових (ЗМА, хребтових (ХА) та основної (ОА)) артерій. Прилад визначав систолічну та діастолічну швидкість по локованих судинах, на основі чого автоматично вираховував середню швидкість току крові по судині (СШК). Оскільки в зарубіжних та вітчизняних видання найбільш інформативною вважається середня швидкість лінійного кровотоку, то саме її ми прийняли за основу при розгляді наявності чи відсутності патологічних змін церебральних судин [3, 4, 7, 8].

Статистичну обробку отриманих даних здійснювали за допомогою персонального комп'ютера та програмних статистичних пакетів Windows XP, Microsoft Word, Excel (Office XP), Quattro Pro для Windows (Borland International 1993, версія 5.0). Рівень вірогідності усіх цифрових показників (p) визначався за допомогою параметричного критерію t (Ст'юдента). Для оцінки різниць відносних величин застосовували непараметричний критерій кутового перетворення (ϕ) Фішера. Різницю між порівнюваними величинами вважали вірогідною при $p < 0,05$.

Обговорення результатів дослідження

Хворі з домінуючим у клінічній картині віддаленого періоду ЧМТ астеничним синдромом скаржилися на швидку стомлюваність, подразливість,

погіршення пам'яті і уваги, зниження працездатності. При психологічному обстеженні виявлялася підвищена виснаженість психічних процесів із зниженням продуктивності в роботі, емоційна нестійкість. Часто в діагнозі зустрічався схожий з астенічним астеноневротичний синдром, який окрім астенії проявлявся значною нестійкістю настрою та підвищеною збудливістю.

Астенічний синдром був провідним у клінічній картині віддаленого періоду легкої ЧМТ: у 46 (97,9%) та 1 (2,1%) хворого із перенесеним струмом та забоєм головного мозку легкого ступеня відповідно.

Психологічне дослідження виявляло розлади емоційно-вольової сфери: утруднення формування вольових зусиль, лабільність установок, деформацію стійкого життєвого стереотипу. Частіше астенічний синдром зустрічався у хворих із давністю травми від 1 до 5 років (42,6%).

Прояви астенічного синдрому переважали в пацієнтів обох статей молодого і середнього віку та становили: 38,3% у віці 40-49 років і по 21,3% у віці 30-39 років та до 30 років.

Найчастіше астенічний синдром поєднувався з синдромом вегетативної дистонії (35 хворих, 74,5%).

При проведенні ТКД МАГ здорових людей ми отримали наступні значення СШК: у правій СМА – 53,10±1,69 см/сек, у лівій СМА – 55,98±1,63 см/сек, у правій ПМА – 41,70±1,15 см/сек, у лівій ПМА – 44,61±1,62 см/сек, у правій ХА – 36,74±1,19 см/сек, у лівій ХА – 37,10±1,01 см/сек, у ОА – 37,44±1,12 см/сек, у правій ЗМА – 35,81±0,86 см/сек, у лівій ЗМА – 36,58±0,80 см/сек.

Нами не виявлено істотних змін ($p>0,05$) СШК у хворих з провідним у віддаленому періоді ЧМТ астенічним синдромом у судинах каротидного басейну, ОА та обох ХА по відношенню до відповідних показників контрольної групи. У даної групи обстежених СШК становила: 53,0±1,01 см/сек у правій СМА, 53,02±1,53 см/сек у лівій СМА, 39,80±1,04 см/сек у ОА, 43,14±1,25 см/сек у правій ПМА, 42,77±1,56 см/сек у лівій ПМА, 37,59±1,13 см/сек у правій ХА і 36,10±1,63 см/сек у лівій ХА.

Однак у цих хворих спостерігалось вірогідне ($p<0,05$) зниження у порівнянні з контрольними значеннями СШК в обох ЗМА. Так, СШК у цих обстежених у правій ЗМА становила 23,84±1,00 см/сек, у лівій ЗМА – 22,74±0,72 см/сек.

Висновок

Підводячи підсумки проведених нами досліджень, можна зробити висновок, що при астенічному синдромі поруч із клінічними проявами захворювання наявні розлади церебральної гемодинаміки у вертебробазиллярному басейні, а саме:

зниження кровотоку по обох задніх мозкових артеріях, що, на нашу думку, може вказувати на певні морфофункціональні зміни діенцефально-стовбурових структур у цих хворих.

Перспективи подальших досліджень

Ми сподіваємося, що виявлені нами гемодинамічні розлади у судинах вертебробазиллярного басейну при астенічному синдромі віддаленого періоду ЧМТ можуть мати певне діагностичне і прогностичне значення та допоможуть клініцистам у підборі патогенетичної терапії.

Література. 1. Головченко Ю.И. Ноотропная терапия астенического синдрома / Ю.И. Головченко, Р.Я. Адаменко // *Международ. неврол. ж.* – 2005. - №4 (4). – С. 114-116. 2. Катанез больных оперированных по поводу травматических субдуральных гематом / Ю.С. Мартынов, Е.В. Сурская, Е.В. Малкова [и др.] // *Ж. неврол. и психиатрии.* – 2000. – Т. 100. - № 2. – С. 23-26. 3. Лущик У.Б. Основы клінічної ультразвукової діагностики цереброваскулярних захворювань: артеріальний та венозний аспекти; клініко-гемодинамічні інтерпретація / Лущик У.Б. - К., 1998. - 102 с. 4. Лущик У.Б. Основы методики ультразвуковой диагностики сосудов головного мозга: артериальный и венозный аспекты, клиническая интерпритация / Лущик У.Б. - К., 1997. - 108 с. 5. Одинак М.М. Классификация и клинические проявления последствий черепно-мозговых травм / М.М. Одинак, А.Ю. Емельянов // *Военно-мед. ж.* – 1998. – Т. 319. - № 1. – С. 46-51. 6. Черепно-мозговая травма: сучасні принципи невідкладної допомоги: [навч.-метод. посібник] / С.Г. Педаченко, І.П. Шлапак, А.П. Гук. – К.: ВАРТА, 2007. – 312 с. 7. Batjer H.H. Transcranial doppler pulsativity in vasodilatation and stenosis / H.H. Batjer // *J. Neurosurgery.* - 1990. - V. 72, № 6. - P. 901-906. 8. Hashimoto B.E. New Method of Adult Transcranial Doppler / B.E. Hashimoto, C.W. Hatrick // *J. Ultrasound Med.* - 1991. - V. 10. - P. 49-53.

ОСОБЕННОСТИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ АСТЕНИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ ОТДАЛЕННОГО ПЕРИОДА ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

Б.В. Задорожная

Резюме. Приведены результаты доплерографического исследования магистральных артерий головы (МАГ) больных в сопоставлении с клинической симптоматикой доминирующего астенического синдрома отдаленного периода черепно-мозговой травмы (ЧМТ).

Ключевые слова: отдаленный период ЧМТ, астенический синдром, транскраниальная доплерография сосудов головы.

UDC616.8-009.17-008.6-02:616.831-001-036.869]-073:616.831-005

PECULIARITIES OF CEREBRAL HEMODYNAMICS OF ASTHENIC SYNDROME IN REMOTE PERIOD OF TRAUMATIC BRAIN INJURY

B.V. Zadorozhna

Purpose. To study peculiarities of cerebral hemodynamics at asthenic syndrome in a remote period of CCI (craniocerebral injury).

Methods. Complex clinico-neurological examination and determination of the average velocity of blood flow (AVBF) in main arteries of the head by the method of transcranial dopplerography in 47 patients with the predominant asthenic syndrome in the remote period of craniocerebral trauma and 22 persons of control group were performed.

Results. In patients with the predominant asthenic syndrome in the clinical picture of the remote period of craniocer-

cebral trauma a reliable ($p < 0.05$) decrease of the average velocity of blood flow in both posterior cerebral arteries of the head was registered while compared with control group.

In vessels of carotid basin Hemodynamic changes in these patients were not revealed.

Field of application. Neurology.

Conclusion. Summing up the results of the investigations carried out by us one can draw a conclusion that in case of asthenic syndrome along with clinical manifestations of the disease disturbances of cerebral hemodynamics in vertebra-basilar basin are present, namely: the decrease of cerebral blood flow in both posterior cerebral arteries, that, in our opinion indicates certain

morphofunctional changes of diencephalo-stem structures in these patients.

Key words: remote period of craniocerebral trauma, asthenic syndrome, transcranial dopplerography of cranial vessels.

Lviv National Medical University named after Danylo

Halytsky

cell phone: 067 711 31 31

e-mail: anzador@rambler.ru

Clin. and experim. pathol.- 2012.- Vol.11, №4 (40).-P.59-61.

Надійшла до редакції 07.02.2012

Рецензент – проф. В.М.Пашковський

© Б. В. Задорожна, 2012

УДК 615.9

М. Л. Зінов'єва

Інститут екологієні і токсикології
ім. Л.І.Медведя, м. КиївКОМБІНОВАНА ДІЯ
7ГІДРОКСИКУМАРИНУ ТА ЕТИЛОВОГО
СПИРТУ НА ОРГАНІЗМ ЩУРІВ ЗА УМОВ
ГОСТРОЇ ТА ПІДГОСТРОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ

Ключові слова: 7-гідроксикумарин, етиловий спирт, комбінована дія, гостра токсичність, підгостра токсичність.

Резюме. Токсичний ефект 7-гідроксикумарину (7-ГОК) в дозі 5000 мг/кг та його комбінації з етиловим спиртом (ЕС) в дозі 6000 мг/кг за умов одноразового внутрішньошлункового введення, а також 7ГОК в дозах 20 мг/кг і 200 мг/кг із ЕС (750 мг/кг) при тривалому введенні (28 днів) щурам самкам оцінювали за нейротоксикологічними, фізіологічними, біохімічними показниками (сироватки крові та сечі). За умов гострої інтоксикації 7-ГОК чинить нефротоксичну дію. Комбінований гострий вплив 7ГОК із ЕС характеризується проявами токсичності, властивими для кожної з речовин. При тривалому введенні 7ГОК не посилює токсичного впливу ЕС на центральну нервову систему щурів, а також функціональний стан печінки та нирок за дослідженими показниками.

Вступ

7Гідроксикумарин (7-ГОК), або умбеліферон, в природі розповсюджений в рослинах родини зонтичних, міститься в сировині для харчової промисловості. Синтетичний 7-ГОК запропонований для використання як барвника для слабоалкогольних напоїв, є малотоксичною речовиною [1], за умов тривалого (3 місяці) введення щурам у діапазоні доз 50-200-500 мг/кг викликає порушення функцій печінки та нирок, що більшою мірою проявляється в самок [2].

Етиловий спирт (ЕС) чинить виражений вплив на центральну нервову систему та може суттєво змінювати прояви токсичності інших речовин за умов сумісного застосування, що зумовлює необхідність токсикологічної оцінки комбінованої дії 7-ГОК із ЕС на організм.

Мета дослідження

Дослідити токсичну дію 7-ГОК при комбінованому застосуванні з ЕС на організм щурів за умов одноразового та тривалого (впродовж 28 днів) внутрішньошлункового введення.

Матеріал і методи

Досліди проведено на 110 статевозрілих самках щурів Wistar Han SPF, оскільки вони є більш чутливими до впливу досліджуваних речовин. Тварин утримували в стандартних умовах віварію, усі процедури з ними виконували з дотриманням міжнародних правил і норм біоетики [3]. Експериментальні групи, по 5 щурів в кожній,

формувавали з урахуванням їхньої маси тіла. В дослідженні використовували 7ГОК 99,0 % виробництва фірми Sigma-Aldrich та ЕС ректифікований (ДСТУ 3099-95).

Вивчення окремої та комбінованої дії 7ГОК із ЕС проводили при одноразовому введенні в дозах, еквівалентних S ЛД₅₀ - 5000 мг/кг та 6000 мг/кг, відповідно, використовуючи воду питну як розчинника.

При тривалому (28 днів) введенні 7ГОК застосовували в дозах 200 і 20 мг/кг – токсичній і недіючій, відповідно, за даними субхронічного експерименту. ЕС застосовували в дозі 750 мг/кг у вигляді 7,5 % водного розчину, оскільки така концентрація відповідає його вмісту в слабоалкогольних напоях.

Спостереження за клінічними проявами інтоксикації тварин здійснювали впродовж усього експерименту. Стан центральної нервової системи оцінювали в гострому досліді - за тривалістю наркотичного сну, що настає при дії ЕС; при тривалому введенні – за показниками поведінки щурів у тестах «відкрите поле» [4], «норковий рефлекс» [5] та в тесті приземлення на задні кінцівки ("landing foot splay test") [6]. Вплив 7ГОК на стан нервової системи за вказаними показниками не досліджували, оскільки він не чинить нейротоксичної дії [2].

Біохімічні показники сироватки крові та сечі досліджували в динаміці - за умов гострої інтоксикації через 3, 24, 72 години та через 7 діб, за умов тривалого впливу 7-ГОК та ЕС – через 14 та 28 діб.

У сироватці крові визначали активність лужної фосфатази, аланін- (АЛТ) і аспартат- (АСТ) амінотрансфераз, α -амілази, вміст загального білка, сечовини, загального холестерину, тригліцеридів, глюкози за допомогою стандартних наборів реагентів виробництва НПП «Фелісит-Діагностика». Для визначення добового діурезу тваринам вводили в шлунок за допомогою металевого зонду питну воду в кількості 2,5 % від маси тіла (водне навантаження) і розміщували їх у окремі обмінні клітки. Сечу збирали в мірний посуд. У сечі тварин визначали: діурез, рН, питому вагу, вміст білка й сечовини загальноприйнятими в токсикології методами [7.].

Статистичну обробку результатів проводили з визначенням середньої арифметичної (М) та її стандартної похибки (m), використовуючи параметричний критерій Стюдента (t). Вірогідною вважали різницю при значеннях $p \leq 0,05$.

Обговорення результатів дослідження

7-ГОК при одноразовому внутрішньошлунковому введенні в дозі 5000 мг/кг не викликав загибелі щурів самок. Клінічна картина інтоксикації характеризувалася коротким (1015 хвилин) періодом гіперчутливості тварин, що проявлялася

руховою реакцією та вокалізацією у відповідь на дотик руки. Цей стан змінювався загальним пригніченням упродовж першої доби після введення. На другу добу в усіх тварин спостерігали ознаки енурезу. З 3-ї доби до кінця періоду спостереження симптомів інтоксикації не виявлялося.

Як видно з таблиці 1, біохімічне дослідження сироватки крові при дії 7ГОК не виявило відхилень через 3 години, показники сечі зазнавали змін - діурез зменшувався вдвічі, питома вага сечі була підвищеною, у частини щурів виявлялася глюкозурия. Через 24 години зміни посилювалися - в сироватці крові тварин спостерігалось підвищення концентрації сечовини (на 22 %) і зменшення концентрація глюкози (на 16 %); в сечі концентрація сечовини була зниженою на 18 %, глюкозурия виявлялася у всіх щурів, була більш вираженою і супроводжувалася гіперстенуриєю. Через 72 години відбувалася часткова нормалізація досліджених показників, проте зберігався підвищений рівень сечовини в сироватці крові (на 14%) та знижений - в сечі (на 36 %). На 7-у добу у тварин цієї групи показники сироватки крові та сечі нормалізувалися.

Ведення ЕС щурам-самкам викликало наркотичний сон тривалістю 47,6 \pm 7,3 хв., упродовж

Таблиця 1

Біохімічні показники сироватки крові і сечі щурів самок за умов гострого токсичного впливу 7-ГОК (5000 мг/кг), ЕС (6000 мг/кг) та їхньої комбінації (М \pm m, n=5)

Субстрат	Показник	КОНТРОЛЬ	ЭТАНОЛ	7-ГОК	ЭТАНОЛ + 7 ГОК
3 год.					
Сироватка крові	Загальн. білок, г/л	69,17 \pm 1,42	56,41 \pm 1,94*	70,00 \pm 1,42	69,02 \pm 2,02
	АЛТ, мМ/ч*л	0,36 \pm 0,02	0,46 \pm 0,03*	0,37 \pm 0,03	0,40 \pm 0,03
	АСТ, мМ/ч*л	0,89 \pm 0,02	1,02 \pm 0,04*	0,92 \pm 0,03	0,98 \pm 0,04
Сеча	Диурез, мл	8,52 \pm 0,90	1,12 \pm 2,83*	4,24 \pm 1,07*	1,74 \pm 1,76*
	Питома вага, г/мл	1,0040 \pm 0,0005	1,0450 \pm 0,0531*	1,0100 \pm 0,0011*	1,0100 \pm 0,0021*
	Глюкоза мМ/л	0,00	0,050 \pm 0,03*	0,018 \pm 0,010*	0,01 \pm 0,00*
24 год.					
Сироватка крові	ЛФ, мкМ/сек*л	3,79 \pm 0,06	4,04 \pm 0,15	3,84 \pm 0,27	4,58 \pm 0,18*
	Сечовина, мМ/л	4,84 \pm 0,08	4,63 \pm 0,33	5,88 \pm 0,29*	6,90 \pm 0,59*
	Глюкоза, мМ/л	5,03 \pm 0,13	4,81 \pm 0,12	4,25 \pm 0,19*	4,39 \pm 0,11*
Сеча	Питома вага, г/мл	1,0182 \pm 0,0006	1,0169 \pm 0,0011	1,0344 \pm 0,0049*	1,0271 \pm 0,0037*
	Сечовина, мМ/л	394,62 \pm 9,74	390,98 \pm 11,37	324,67 \pm 23,73*	329,92 \pm 15,99*
	Глюкоза мМ/л	0,00	0,00	5,17 \pm 0,64*	0,00
72 год.					
Сироватка крові	ЛФ, мкМ/сек*л	3,26 \pm 0,10	2,98 \pm 0,18	3,58 \pm 0,11	4,24 \pm 0,26*
	Сечовина, мМ/л	4,58 \pm 0,15	4,10 \pm 1,05	5,24 \pm 0,24*	4,43 \pm 0,24
Сеча	Сечовина, мМ/л	356,31 \pm 12,51	323,46 \pm 14,42	226,03 \pm 6,92*	358,2 \pm 9,36
7 діб					
Сироватка крові	Загальн. білок, г/л	69,72 \pm 0,63	62,91 \pm 1,82*	74,39 \pm 4,86	71,52 \pm 1,11
	Холестерин, мМ/л	2,42 \pm 0,22	3,00 \pm 0,06*	2,59 \pm 0,15	1,91 \pm 0,24
	Тригліцериди, мМ/л	0,55 \pm 0,041	0,72 \pm 0,030*	0,56 \pm 0,040	0,57 \pm 0,045
Сеча	Сечовина, мМ/л	364,64 \pm 12,51	475,36 \pm 22,51*	352,51 \pm 16,95	369,94 \pm 17,96

Примітка. * - різниця статистично вірогідна при $P \leq 0,05$

Таблиця 2

Показники поведінкових реакцій білих щурів самок при дії 7-ГОК у дозах 20 і 200 мг/кг і ЕС в дозі 750 мг/кг впродовж 28 днів ($M \pm m$, $n=5$)

Показник	Контроль	ЕС	ЕС + 7-ГОК 20 мг/кг	ЕС + 7-ГОК 200мг/кг
14 діб				
Латентний період, с	5,0±1,50	6,3±1,07	7,6±1,93	9,2±1,18*
Пересічені квадрати внутрішні, од.	7,3±1,39	2,9±0,86*	3,0±0,86*	2,7±0,75*
Пересічені квадрати зовнішні, од.	35,6±7,62	20,8±4,08	33,0±2,47a	29,1±7,08
Стійки у внутрішніх квадратах, од.	1,2±0,32	0,3±0,21*	0,2±0,1*	0,2±0,21*
Стійки у зовнішніх квадратах, од.	5,0±1,07	2,9±1,50	4,7±0,43	3,3±0,64
Нірки, од	12,2±2,04	6,4±0,54*	5,7±0,54*	7,2±0,64*
28 діб				
Латентний період, с	3,1±0,8	7,5±1,6*	4,4±0,8	3,2±0,54a
Пересічені квадрати внутрішні, од.	8,2±1,5	3,4±0,6*	4,4±0,3*	4,1±0,75*
Пересічені квадрати зовнішні, од.	39,7±3,1	11,9±5,7*	27,8±1,9**a	19,3±5,36*
Стійки у зовнішніх квадратах, од.	4,9±0,9	1,5±0,6*	4,1±1,4	4,3±1,61
Нірки, од	8,3±1,1	4,8±1,0*	2,2±0,8*	2,9±0,75*
Справжні нірки, од	0,3±0,1	0,7±0,1*	1,0±0,2*	1,2±0,21*

Примітка. * - $P \leq 0,05$, відносно тварин контрольної групи; ^a - $P \leq 0,05$, відносно тварин, що отримували ЕС

першої доби спостереження їх активність залишалась зниженою, в подальшому, з 2-ї до 7-ї доби, порушень не виявлялося.

За даними біохімічного дослідження через 3 години після введення ЕС у сироватці крові підвищувалася активність трансаміназ (АЛТ – на 28 %, АСТ – на 15 %), та зменшувалася концентрація білка (на 18 %), ймовірно внаслідок гіпергідратації, викликаній введенням ЕС [10], оскільки діурез за цей період часу був суттєво знижений (на 87 %). У всіх тварин спостерігалася глюкозурія та підвищення питомої ваги сечі. Через 24 і 72 години змін досліджених показників сироватки крові та сечі не спостерігалось. На 7-у добу у тварин даної групи було виявлено зниження концентрації загального білка в сироватці крові (на 9,8 %), підвищення концентрації холестерину (на 24 %) і тригліцеридів (на 31 %), що свідчили про порушення показників білкового та ліпідного обміну. У сечі був підвищений вміст сечовини (на 25 %).

За умов гострої дії комбінації 7-ГОК із ЕС у тварин через 10-15 хвилин наставав наркотичний сон, проте він був на 60 % менш тривалим ніж за дії ЕС (18,7±6,7 хв., $p < 0,05$). Впродовж першої доби, активність тварин була зниженою, через 24 години у них виявлялися ознаки порушення сечовиділення, так само як і у тварин, яким вводили 7ГОК окремо. З 3-ї по 7-у добу клінічний стан тварин не відрізнявся від контрольної групи.

Біохімічні показники сироватки крові через 3 години після введення шурам 7ГОК в комбінації з ЕС не змінювалися. Дослідження сечі виявило

значне зменшення діурезу (на 80 %), підвищення питомої ваги сечі, глюкозурія виявлялась у частини тварин і була менш вираженою, ніж у щурів, що отримували ЕС окремо. Через 24 години в сироватці крові підвищувалась активність лужної фосфатази (на 21 %) і концентрація сечовини (на 43 %), знижувалася концентрація глюкози (на 13 %); в сечі спостерігалось зниження вмісту сечовини (на 16 %), підвищення питомої ваги. Через 72 години в сироватці крові щурів, що отримували комбінацію досліджених речовин, активність лужної фосфатази була підвищеною на 30%, змін показників сечі не виявлялося. Відновлення досліджених показників спостерігалось на 7 добу.

При тривалому впливі 7ГОК у дозах 200 та 20 мг/кг разом із ЕС та ЕС окремо у щурів не виявлялося симптомів інтоксикації та змін показників тесту «приземлення на задні кінцівки». Дослідження поведінкових реакцій в тестах «відкрите поле» та «норковий рефлекс» виявило функціональні зміни, що свідчили про пригнічення вищої нервової діяльності тварин усіх піддослідних груп (табл.2).

При введенні 7ГОК у дозі 200 мг/кг з ЕС впродовж 14 днів збільшувався латентний період початку руху щурів у «відкритому полі» (на 84 %), зменшувалася кількість перетнутих ними внутрішніх квадратів (на 63 %), вертикальних стійок у внутрішніх квадратах (у 6 разів), кількість відвіданих нірок (на 40 %). Через 28 днів змін латентного періоду руху щурів не виявлялося. Про зниження активності тварин свідчило зменшен-

Таблиця 3

Біохімічні показники сироватки крові та сечі щурів самок за умов впливу 7-ГОК в дозах 20 мг/кг і 200 мг/кг та ЕС в дозі 750 мг/кг впродовж 28 днів (M±m, n=5)

Показник		Контроль	ЕС	ЕС+ 7-ГОК, 20 мг/кг	ЕС + 7-ГОК, 200 мг/кг
14 днів					
Сироватка крові	Сечовина, мМ/л	5,55±0,18	6,52±0,25*	6,59±0,30 *	6,73±0,53*
	АСТ, мМ/ч*л	0,86±0,03	0,93±0,04	0,88±0,03	0,98±0,03*
	Альфа-амілаза, мг/час*мл	13,13±0,60	15,80±0,77 *	16,06±0,83*	17,27±0,92*
Сеча	Сечовина, Мм/л	478,90±13,78	355,96±5,91*	402,75±29,53*	422,02±16,73* ^a
28 днів					
Сироватка крові	Сечовина, мМ/л	7,86±0,25	8,22±0,46	8,42±0,50	9,28±0,57*
	ЛФ, мкМ/сек*л	3,51±0,09	3,84±0,06*	3,71±0,24	3,96±0,18
	Альфа-амілаза, мг/час*мл	15,94±0,64	17,38±0,88	17,90±0,80	19,20±0,82*
Сеча	Питома вага, г/мл	1,0240±0,0005	1,0200±0,0027	1,0225±0,0022	1,0300±0,0021*
	Сечовина, Мм/л	439,29±10,54	379,470±8,62*	398,2±18,20	384,82±12,45*

Примітка. * - $P \leq 0,05$, відносно тварин контрольної групи; ^a - $P \leq 0,05$, відносно тварин, що отримували ЕС

ня вдвічі кількості перетнутих квадратів (внутрішніх і зовнішніх), кількості відвіданих норок (на 65 %) та посилення пасивно-оборонної поведінки (частота відвідувань справжньої норки зростала вчетверо).

При дії 7ГОК у дозі 20 мг/кг разом з ЕС також виявлялося пригнічення поведінкової активності щурів. Через 14 днів зменшувалася кількість перетнутих тваринами внутрішніх квадратів (на 59 %), стійок у них (у 6 разів), відвіданих норок (на 53 %). Після 28 днів введення даної комбінації також була зменшеною кількість перетнутих квадратів (на 46 % - внутрішніх і на 30 % - зовнішніх) та норок, відвіданих щурами (на 73 %). Щури переховувались у справжній норці втричі частіше, ніж контрольні тварини.

Зміни поведінки тварин, що отримували ЕС у тварин в комбінації з 7ГОК в обох досліджених дозах, були цілком подібними за характером та ступенем вираженості до тих, що спостерігалися у щурів самок під впливом ЕС окремо. Так у тварин, яким вводили ЕС, через 14 днів зменшувалася кількість перетнутих внутрішніх квадратів на 60 %, вертикальних стійок – у 4 рази, відвіданих норок - на 47 %. Через 28 днів у щурів було зареєстровано подовження латентного періоду руху майже в 2,5 рази, зменшення кількості перетнутих квадратів (внутрішніх на 59 %, зовнішніх - на 70 %), стійок у зовнішніх квадратах (більше ніж у 3 рази). Дослідження норкового рефлексу показало, що кількість відвіданих норок зменшувалася на 42 %, а переховувалися тварини в справжній норці вдвічі частіше. Змін, що свідчи-

ли б про посилення токсичного впливу на функціональний стан центральної нервової системи щурів самок при тривалій дії 7ГОК в обох досліджених дозах в комбінації із ЕС, порівняно з тваринами, що отримували тільки ЕС, не виявлено.

Як видно з таблиці 3, дослідження клініко-біохімічних показників показало, що при тривалому надходженні 7 ГОК в дозі 200 мг/кг із ЕС через 14 днів відбувається підвищення активності АСТ (на 14 %) та α -амілази (на 32 %), концентрації сечовини в сироватці крові (на 21 %) та її зниження в сечі (на 12 %). Через 28 днів у тварин даної групи в сироватці крові була збільшеною активність α -амілази (на 21 %) та концентрація сечовини (на 18 %). В сечі спостерігалось зниження концентрації сечовини (на 12 %) та підвищення її питомої ваги.

При введенні 7-ГОК у дозі 20 мг/кг з ЕС впродовж 14 днів у щурів у сироватці крові була підвищеною активність α -амілази (на 22 %), концентрація сечовини (на 19 %). У сечі була знижена концентрація сечовини (на 16 %). Через 28 днів у тварин даної групи не спостерігалось змін досліджених показників сироватки крові, в сечі виявлялося зниження концентрації сечовини (на 10 %).

При дії ЕС впродовж 14 днів у сироватці крові тварин підвищувалася активність бамілази в крові (на 20 %) та концентрація сечовини на 17 %, в сечі концентрація сечовини була меншою на 26 %. Через 28 днів виявлялося підвищення активності лужної фосфатази на 10 % в сироватці крові щурів та зниження вмісту сечовини в сечі.

Не виявлено вірогідних змін клініко-біохімічних показників сечі та сироватки крові щурів, що

отримували ЕС із 7-ГОК у дозі 20 мг/кг, відносно показників групи тварин, яким вводили тільки ЕС. У групі тварин, що отримували ЕС з 7ГОК у дозі 200 мг/кг статистично вірогідні зміни, при порівнянні з щурами, яким вводили ЕС, обмежувалися підвищенням концентрації сечовини в сечі через 14 днів впливу комбінації речовин.

Таким чином, за результатами проведеного дослідження встановлено, що 7ГОК при одноразовому внутрішньошлунковому введенні в дозі 5000 мг/кг щурам-самкам призводить до дисфункції нирок, про що свідчать порушення сечовиділення, зміни концентрації глюкози в сечі, сечовини в сироватці крові та сечі, підвищення питомої ваги сечі. Ці порушення виявляються через 3 години після введення речовини, набувають максимального прояву через 24 години й відновлюються через 7 діб.

Комбінація 7ГОК (5000 мг/кг) із ЕС (6000 мг/кг) за умов одноразового перорального введення щурам самкам викликає симптоми, характерні для дії кожної з речовин: наркотичний сон, спричинений ЕС, та ознаки порушення сечовиділення, характерні для 7ГОК. Тривалість етанолового сну скорочена, порівняно з впливом самого ЕС.

Вплив 7ГОК із ЕС за умов гострого експерименту призводить до порушення як функції нирок, так і печінки піддослідних тварин. Прояви нефротоксичної дії є цілком подібними до впливу кожної з речовин окремо і характеризується порушенням діурезу, змінами концентрації глюкози, сечовини в сироватці крові та сечі, питомої ваги. Вираженість змін при дії комбінації речовин не перевищує такої, що спостерігається при індивідуальному впливі речовин. Відновлення показників, що характеризують функції нирок відбувається швидше, ніж при дії тільки 7ГОК - через 72 години. При комбінованому впливі речовин свідченням гепатотоксичної дії є підвищення активності лужної фосфатази, тоді як при дії ЕС окремо, зміни біохімічних показників вказують на ушкодження гепатоцитів, порушення білкового та ліпідного обміну. Нормалізація параметрів, що характеризують функцію печінки при дії комбінації досліджених речовин відбувається раніше, ніж при дії ЕС.

При тривалому впливі 7ГОК у дозах 200 мг/кг та 20 мг/кг із ЕС, так само, як і у тварин, що отримували тільки ЕС, зміни поведінкових реакцій щурів самок в тесті «відкрите поле» та «норковий рефлекс» свідчать про пригнічення дослідницько-рухової активності щурів, властиве ЕС [9]. 7ГОК при комбінованому застосуванні з ЕС упродовж 28 днів в обох досліджених дозах не посилює токсичного впливу ЕС на функціональний стан центральної нервової системи.

За даними біохімічного дослідження сироватки крові та дослідження сечі комбінація 7ГОК у дозі 200 мг/кг із ЕС викликає в тварин порушення функції нирок та підшлункової залози через 14 та 28 днів. Ознаки дисфункції нирок та підшлункової залози виявляються також при дії 7ГОК у дозі 20 мг/кг із ЕС, проте тільки через 14 діб впливу. У тварин, яким вводили тільки ЕС, так само змінюються показники стану нирок і підшлункової залози через 14 днів, а через 28 днів виявляються ознаки дисфункції печінки. Вираженість токсичних ефектів комбінації досліджуваних речовин, не перевищує такої, що спостерігається при дії ЕС окремо. Це свідчить про те, що зміни значною мірою зумовлені надходженням в організм ЕС, а 7-ГОК не посилює його токсичного впливу.

Висновки

1. 7-ГОК при одноразовому внутрішньошлунковому введенні в дозі 5000 мг/кг чинить нефротоксичну дію, що характеризується порушенням діурезу, глюкозурією, зниженням концентрації глюкози, підвищенням концентрації сечовини в сироватці крові та сечі, питомої ваги сечі. Ознаки дисфункції нирок виявляються через 3 години після введення, набувають максимального прояву через 24 години, після чого (на 3 та 7 добу) відбувається поступове відновлення показників.

2. Комбінована дія 7ГОК у дозі 5000 мг/кг із ЕС у дозі 6000 мг/кг при одноразовому внутрішньошлунковому введенні щурам самкам характеризується клінічними проявами токсичності властивим для кожної з речовин, при цьому тривалість наркотичного сну, спричиненого введенням ЕС, зменшується.

3. Гостра інтоксикація 7ГОК із ЕС призводить до змін досліджуваних показників сироватки крові та сечі в динаміці, що свідчать про нефротоксичний вплив, виявлений для кожної з речовин; глюкозурія при цьому була меншою за вираженістю та тривалістю, ніж при окремій дії 7-ГОК. Змін показників, що свідчать про гепатотоксичну дію ЕС при дії комбінації речовин не виявлено.

4. 7ГОК при внутрішньошлунковому введенні упродовж 28 днів у дозах 20 та 200 мг/кг у комбінації з ЕС у дозі 750 мг/кг не посилює токсичного впливу останнього на центральну нервову систему, а також функціональний стан печінки та нирок за дослідженими показниками сироватки крові та сечі.

Перспективи подальших досліджень

Буде продовжено вивчення характеру комбінованої дії 7ГОК та ЕС.

Література. 1. Зінов'єва М.Л. Первинна токсикологічна оцінка 7-гідроксикумарину / М.Л.Зінов'єва, П.Г.Жмінько, О.В.Решавська // Матеріали науково-практичної конференції «Проблеми діагностики, профілактики та лікування екзогенних та ендогенних інтоксикацій», 13-14 жовтня 2009 р. –Чернівці, 2009.- С. 127-129; 2. Порівняльна характеристика біохімічних показників крові, сечі та морфо-функціонального стану внутрішніх органів самців та самок щурів за субхронічної дії 7-гідроксикумарину О.М. Філінська, І.В. Харчук, С.В. Яблонська [та ін.] // ж.Сучасні проблеми токсикології.- 2010.- №4(51),.- С. 14-18; 3. Council Directive 86/609/EEC of 24 November 1986 on the approximation of laws, regulations and administrative provisions of the Member States regarding the protection of animals used for experimental and other scientific purposes. – Official Journal of the European Communities, 1986. – L 358. – P. 1-29. – (EEC regulation); 4. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д.П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения /Я. Буреш, О. Бурешова, Д.П. Хьюстон // М.: Медицина 1991. – 399 с.; 5. Перехрестенко В.А. Изменение пассивно-оборонительных рефлексов у крыс при воздействии статического электрического поля / В.А.Перехрестенко // Физиол. ж.- 1987.- т.33.- №2.- С. 79-83; 6. Handbook of neurotoxicology. Volume 2 / edited by E.M.Massaro.- New Jersey: Humana Press Inc., 2002 - P. 470; 7. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике / В.С.Камышников.- Москва, 2009.- 889 с.; 8. Замай Т.Н. Влияние алкогольной интоксикации на содержание воды и активность Na,K-АТФазы и Са-АТФазы в головном мозге крыс / Т.Н.Замай, Н.М.Титова и др. // Бюл. exper. биол. и мед.- 2002. - Т.134, №12. - С.167-169; 9. Бузова Д.Д. Изучение особенностей поведенческих реакций крыс под действием длительного введения этанола /Бузова Д.Д., Калмыкова А.И., Панкова Е.А., Королёв М.В // Сборник научных трудов “Фундаментальные науки и практика” с материалами II Международной Телеконференции “Проблемы и перспективы современной медицины, биологии и экологии”, май-июнь 2010.- Том 1.- №3.- С.57.

КОМБИНИРОВАННОЕ ДЕЙСТВИЕ 7-ГИДРОКСИКУМАРИНА И ЭТИЛОВОГО СПИРТА НА ОРГАНИЗМ КРЫС ПРИ ОСТРОЙ И ПОДОСТРОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

М.Л.Зиновьева

Резюме. Токсический эффект 7-гидроксикумарина (7-ГОК) в дозе 5000 мг/кг и его комбинации с этиловым спиртом (ЭС) в дозе 6000 мг/кг при однократном внутривенном введении, а также 7ГОК в дозах 20, 200 мг/кг с ЭС (750 мг/кг) при длительном введении (28 дней) крысам самкам оценивали по нейротоксикологическим, физиологическим, биохимическим показателям (сыворотки крови и мочи). При острой интоксикации 7-ГОК оказывает нефротоксическое действие. Комбинированное острое воздействие 7ГОК и ЭС характеризуется проявлениями токсичности, свойственными каждому из веществ. При длительном введении 7ГОК не усиливает токсического влияния ЭС на центральную нервную систему, а также функциональное состояние печени и почек по исследованным показателям.

Ключевые слова: 7-гидроксикумарин, этиловый спирт, комбинированное воздействие, острая токсичность, подострая токсичность

UDC 615.9

A COMBINED ACTION OF 7-HYDROXYCOUMARIN AND ETHYLALCOHOL ON THE RAT ORGANISM UNDER CONDITION OF ACUTE AND SUBACUTE INTOXICATION

M. Zinovieva

Purpose. Exploring the toxicity of 7-hydroxicoumarin (7HOK) and ethyl alcohol (EA) combination upon oral single dose and repeated dose administration to rats.

Design/approach. The single dose toxic effect of 7-HOK (5000 mg/kg), EA (6000 mg/kg) and its combination were studied on female rats. The repeated dose toxic effect of 7-HOK in doses of 20 mg/kg, 200 mg/kg with EA (750 mg/kg as 7.5 % water solution) and EA only were studied during 28 days of oral administration to female rats. The number of neurophysiological, physiological, blood plasma and urine clinical biochemical parameters of rats Wistar Han SPF were assessed.

Findings. 7-HOK administered in a dose of 5000 mg/kg caused renal dysfunction manifesting as affected urinary excretion, glucose and urea concentration changes in blood serum and urine. Combined acute effect of 7HOK and EA were characterized by signs of intoxication peculiar to each compound. Changes of blood serum and urine parameters after acute exposure of combination of 7HOK and EA reflected liver and kidneys dysfunction. 7HOK administered orally during 28 days in doses of 20, 200 mg/kg with EA did not strengthen toxic effect of ethanol on functional condition of the central nervous system, as well as on functional condition of kidneys and liver of rats assessed by studied parameters.

Originality/value. Single oral administration of 7-HOK and EA combination in doses causing clear signs of each compound toxicity as well as repeated low toxic doses of 7HOK and EA combined administration did not lead to amplification of toxic effects.

Key words. 7-hydroxicoumarin, ethyl alcohol, combined effect, acute toxicity, subacute toxicity.

Medved's Institute of Ecohygiene and Toxicology (Kiev, Ukraine)
Heroev Oborony St, 6
Kiev 03035
Ukraine
cell phone: +380 66 037 01 50
e-mail - zinoma@ukr.net

Clin. and experim. pathol.- 2012.- Vol.11, №4 (40).-P.62-67.

Надійшла до редакції 07.02.2012

Рецензент – проф. Л.І.Власик

© М.Л.Зінов'єва, 2012

УДК 616.379-008.64-002.32-08:615.835

С. Ю. КаратєєваБуковинський державний медичний
університет, м. Чернівці**ВПЛИВ ВНУТРІШНЬОВЕННОЇ
ОЗОНОТЕРАПІЇ НА ПЕРЕБІГ РАНОВОГО
ПРОЦЕСУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ
ДІАБЕТ****Ключові слова:** цукровий діабет,
гнійно-запальні ускладнення,
озонотерапія.**Резюме.** Застосування внутрішньовенної озонотерапії сприяє зменшенню рівня ендогенної інтоксикації, запобігає прогресуванню вторинного інфекційного процесу в післяопераційній рані, стимулює місцевий неспецифічний захист і дозволяє суттєво зменшити термін перебування хворих із гнійно-запальними процесами на фоні цукрового діабету на лікарняному ліжку, що має соціально-медичне значення.**Вступ**

Незважаючи на значні досягнення сучасної хірургії, питання, пов'язані з лікуванням гнійно-некротичних процесів м'яких тканин у хворих на цукровий діабет потребують подальшого пошуку нових методів, спрямованих на покращання результатів лікування цієї патології [6,9,10]. Ефективним напрямком пошукових намагань у питаннях оптимізації лікувальних заходів у хворих на ЦД із гнійно-некротичними процесами м'яких тканин є залучення фізичних чинників активації репаративних процесів [1,2,8]. Вагоме місце серед них займає озонотерапія [7,10]. Вплив даного методу на процеси активації клітинного обміну та метаболічних перетворень глюкози підтверджує доцільність вивчення ефективності використання озонотерапії [4,5,10].

Мета дослідження

Покращити результати лікування гнійно-запальних процесів у хворих на цукровий діабет шляхом застосування внутрішньовенної озонотерапії.

Матеріал і методи

Усього обстежено 124 хворих на ЦД із гнійно-запальними ускладненнями м'яких тканин. Основну групу склали 53 хворих, яким поряд із комплексним лікуванням виконувалася внутрішньовенна озонотерапія. Контрольну групу склали 71 пацієнт, яким проводилося лікування за загальноприйнятими методиками. Статистичну обробку матеріалу проводили методами варіаційної статистики.

Традиційне консервативне лікування, яке проводилося хворим, включало наступні лікарські засоби: інфузійну терапію, вазоактивні препара-

ти, антикоагулянти та антиагреганти, спазмолітичні препарати, вітаміни А, С, Е, групи В, біологічні стимулятори, анаболічні стероїдні препарати, антагоністи кальцієвих каналів, десенсибілізуючі, сечогінні, протизапальні, серцеві, препарати для корекції ліпідного обміну, антиоксиданти, антибактеріальні середники, знеболюючі. Проводилась адекватна корекція вуглеводного обміну.

Хворим щоденно виконували перев'язки із застосуванням різних розчинів та мазей. Призначалося також ультрафіолетове опромінення зони ураження.

У процесі лікування проводилися різноманітні оперативні втручання: первинна хірургічна обробка рани, ампутації пальців нижніх кінцівок, ампутації нижніх кінцівок, розкриття та дренивання гнійників.

У всіх пацієнтів основної групи проводили внутрішньовенне уведення озонованого фізіологічного розчину через катетер у ліктьову вену за індивідуальним підбором дози озону з використанням лімфоцитотоксичного тесту [3] (табл. 1).

Таким чином, хворі з тяжким ступенем перебігу ЦД із гнійно-запальними ускладненнями отримували озонотерапію в дозі 20 мг/л, оскільки доза 40 мг/л озону була вже токсичною, а хворі із середнім ступенем тяжкості – 40 мг/л.

Курсова кількість процедур складала від 6 до 15 і залежала від динаміки перебігу патологічного процесу.

Для проведення процедури стерильний фізіологічний розчин у кількості 200-400 мл заливали в кварцову посудину установки «Бозон», встановлювали в режимі необхідної концентрації озону у фізіологічному розчині (1-5 мг/л), очікували закінчення процедури приготування необхідної кон-

центрації озону у фізіологічному розчині, після чого вводили внутрішньовенно пацієнтам зі швидкістю 80-100 крапель за хвилину [8].

Озон отримували на автоматизованій озоновій установці «Бозон» виробництва НПП «Еконіка» м. Одеси. Технологічний процес виготовлення озономісного фізіологічного розчину проводився з дотриманням стандартної методики приготування озономісного фізіологічного розчину для парантерального введення на підставі методичних рекомендацій МОЗ України від 2004 року [8].

Обговорення результатів дослідження

На думку деяких авторів[4,7,9,10] системне застосування озону сприяє повному окисненню глюкози до кінцевих продуктів її розпаду, в результаті чого відновлюється її енергетичний потенціал. Завдяки активній дії озону при ЦД здійснюється адекватне забезпечення енергетичних потреб клітин організму та підвищуються їх функціональні можливості. Зменшення рівня гіперглікемії та нормалізація процесів засвоєння глюкози тканинами організму, за умов суттєвого зниження клітинної гіпоксії, гальмується швидкість процесу накопичення в тканинах організму сорбітолу, запобігаючи розвитку макро- і мікроангіопатій. Бактеріо-, фунгі- та вірусцидний ефекти озону пояснюють його окислювальною дією на мембранні структури бактерій та органели бактеріальних клітин. У свою чергу, це призводить до втрати їх життєздатності та здатності до розмноження.

Хворі, яким проводилося внутрішньовенне введення озонованого фізіологічного розчину, після 1-2 процедур відмічали зменшення болю,

більш визначено порівняно з контрольною групою, де цей метод лікування не був застосований.

У пацієнтів основної групи в 46 випадках отримали задовільний результат, тобто після операції перебіг ранового процесу не ускладнювався утворенням некротично-змінених тканин, розповсюдженням гнійно-некротичного процесу по піхвах сухожилків, розвитком остеомієліту кукс кісток плесни. Набряк після оперативного втручання значно зменшувався вже на третю добу. Гіперемія шкіри стопи поступово зменшувалась і зникала на 3-4 добу після операції. Біль у післяопераційній рані мав помірну інтенсивність. У 39 пацієнтів вже на другу добу після операції не виникало необхідності призначати наркотичні знеболювальні засоби. Після двох-трьох процедур спостерігали зниження температури тіла, нормалізувався сон, апетит. У контрольній групі ці показники стабілізувалися лише на 12-14 день стаціонарного лікування.

Середній термін очищення післяопераційної рани у хворих контрольної групи становив відповідно 14,1±0,8 доби, появи грануляційної тканини – 15,6±0,9 доби, а початку крайової епітелізації – 18,4±1,0 доби. Термін перебування хворих цієї групи на стаціонарному ліжку становив 34,3±2,8 доби.

В основній групі обстежених середній термін очищення післяопераційної рани на стопі склав 7,1±0,4 доби, появи грануляційної тканини – 8,0±0,5 діб, а початку крайової епітелізації – 10,7±0,8 діб. Середній термін перебування хворих основної групи на стаціонарному ліжку становив 19,3±1,2 доби.

У 12 хворих контрольної групи на 7-му добу спостерігали ускладнений перебіг ранового про-

Таблиця 1

Спосіб підбору індивідуальної дози озону з використанням лімфоцитотоксичного тесту

Кінцева концентрація озону in vitro	Цитотоксичність, в %					
	1 ступінь тяжкості		2 ступінь тяжкості		3 ступінь тяжкості	
	К	Д	К	Д	К	Д
10 мг/л	42	34	34	32	41	47
20 мг/л	42	38	34	28	41	34
40 мг/л	42	31	34	21	41	55

Примітка. к – контрольна група; д – дослідна група

Таблиця 2

Оцінка перебігу ранового процесу у досліджуваних хворих за клінічними ознаками

Група хворих	Досліджуванні явища	
	Поява грануляційної тканини (доба)	Перебування на лікуванні (доба)
Основна	3-9	9-12
Контрольна	10-17	15-19

цесу. У них мали місце утворення некротичних тканин у післяопераційній рані, виділення гною, що вимагало виконання етапних некретомій під час перев'язок. Рани очищувалися повільно, незважаючи на проведений комплекс місцевого і загального лікування.

Результати перебігу ранового процесу в досліджуваних хворих за клінічними ознаками наведені у таблиці 2.

Отже, перебіг ранового процесу після оперативного втручання у хворих основної групи суттєво відрізнявся від перебігу ранового процесу у пацієнтів контрольної групи.

Засвідчені факти лікувальної дії системної озонотерапії передбачають доцільність застосування зазначених способів її використання при гнійно-запальних процесах у хворих на ЦД, як для лікування функціональних розладів, спрямованих на попередження прогресування захворювання, так і з метою ліквідації гнійно-запальних процесів на всіх етапах комплексного лікування цієї патології.

Висновки

1. Використання дозованої внутрішньовенної озонотерапії у хворих на цукровий діабет із гнійно-запальними процесами м'яких тканин основної групи сприяє вірогідному скороченню термінів очищення гнійних ран на $5,2 \pm 0,8$ доби,

2. Озонотерапія у хворих на цукровий діабет сприяє прискоренню появи грануляційної тканини на $6,1 \pm 0,9$ доби, а також початку крайової епітелізації на $7,4 \pm 1,0$ добу та зниженню показника перебування на лікарняному ліжку на $8,3 \pm 2,3$ доби.

3. Дозу озону необхідно підбирати індивідуально для кожного хворого, залежно від тяжкості перебігу ускладненого цукрового діабету за лімфо-цитотоксичним тестом.

Перспективи подальших досліджень

Будуть продовжені дослідження у вибраному напрямі.

Література. 1. Василюк С.М. Хірургічне лікування хворих з синдромом діабетичної стопи / С.М.Василюк, М.Д.Василюк, А.Г.Шевчук, Я.О.Попович // Клінічна хірургія. - 2006. - № 11-12. - С. 76 - 77. 2. Дужий І.Д. Оптимізація хірургічного лікування гнійно-некротичних форм синдрому діабетичної стопи / І.Д.Дужий, В.П.Шевченко // Клінічна хірургія. - 2006. - № 11-12. - С. 80. 3. Клімова О.М. Определение дозы озона при системной озонотера-

пии / О.М. Климова / матер. II Украинско-Русской науч.-практ. конф. «Озон в биологии и медицине». - Одесса, 2004. - С. 20 -21. 4. Краснов О.Г. Місцеве лікування гнійно-некротичних уражень "Діабетичної стопи" / О.Г. Краснов // Актуальні проблеми сучасної медицини: вісник Української медичної стоматологічної академії. - 2006. -Том 6, Випуск 1 -2(13-14). - С 179-182. 5. Куновський В.В. Гнійно-запальне ураження м'яких тканин на тлі синдрому діабетичної стопи та можливості шляхів його профілактики / В.В.Куновський, В.А.Магльований, Я.О.Жовнірук // Кліні. хірургія. - 2006. - № 11-12. - С. 81 -82. 6. Лупальцов В.И. Патогенетические подходы к медикаментозной коррекции различных форм синдрома диабетической стопы / В.И.Лупальцов, А.П.Вержанский, А.В.Лях // Кліні. хірургія. - 2006. - № 11-12. - С. 82 - 83. 7. Меллін В.М. Оптимізація перебігу ранового процесу після операцій на нижніх кінцівках у хворих на цукровий діабет / В.М.Меллін, В.Г.Дубіна, С.Л.Кіндзер, О.М.-Автомеевко, В.І.Та-гарчук // Кліні. хірургія. - 2006. - № 11-12. - С.85-86. 8. Масленников О.В. Руководство по озонотерапии / О.В.Масленников, К.Н.Контрощикова. - Н.Новгород: Вектор ТИС, 2005. - 272. 9. Царюк Ю.С. Лікування гнійно-некротичних уражень стопи у хворих на цукровий діабет із використанням озонотерапії / Ю.С.Царюк// Бук.-мед. вісник. - 2007. -№1.-С. 88-91. 10. Петров А. В. Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Нижегородская государственная медицинская академия Росздрава» / А.В.Петров // Международный эндокринолог. ж. - 2009. - № 2 (20). - С. 28-32.

ВЛИЯНИЕ ВНУТРИВЕННОЙ ОЗОНОТЕРАПИИ НА ТЕЧЕНИЕ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

С. Ю. Каратеева

Резюме. Применение внутривенной озонотерапии способствует уменьшению уровня эндогенной интоксикации, предотвращает прогрессирование вторичного инфекционного процесса в послеоперационной ране, стимулирует местную неспецифическую защиту и позволяет существенно уменьшить срок пребывания больных на больничной койке, что имеет социально-медицинское значение.

Ключевые слова: сахарный диабет, гнойно-воспалительные осложнения, озонотерапия.

EFFECT OF INTRAVENOUS OZONOTHERAPY ON FLOW PROCESS OF WOUND HEALING IN PATIENTS DIABETES MELLITUS

S. Yu. Karateeva

Abstract. Use of intravenous ozone therapy reduces the level of endogenous intoxication, prevents the progression of secondary infection in postoperative wound stimulation local nonspecific protection and allows to significantly reduce the length of stay of patients in a hospital bed with a socio-medical significance.

Key words: diabetes mellitus, purulent-inflammatory processes, immune system, ozonotherapy.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2012. - Vol.11, №4 (40).-P.68-70.

Надійшла до редакції 07.02.2012

Рецензент – проф. В.П.Польовий

© С. Ю. Каратеева, 2012

УДК 616.24 – 002:616.34 – 002]- 008.84

С.В. Коваленко
А.Е. Дорофєєв¹
М.Д. Ардатська²
І.С. Давиденко
О.В. Бєсединська
В.І. Бєсединський

Буковинський державний медичний університет (Чернівці); Донецький національний медичний університет ім. М. Горького¹, Україна; Навчально-науковий Центр при управлінні справами президента Російської Федерації (Москва)², Росія

ОСОБЛИВОСТІ ЗМІНИ РІВНІВ КОРТОКОЛАНЦЮГОВИХ ЖИРНИХ КИСЛОТ У КАЛІ, ХАРКОТИННІ ТА СЛИЗОВІЙ ОБОЛОНЦІ БРОНХІВ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ІЗ СИНДРОМОМ ПОДРАЗНЕНОГО КИШЕЧНИКУ

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, синдром подразненого кишечника, короколанцюгові жирні кислоти.

Резюме. У статті наведені дані власних досліджень порушень метаболічної активності флори кишечника і бронхів, за рахунок змін вмісту коротколанцюгових жирних кислот (КЖК), у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) із супутньою патологією кишечника - різними варіантами синдрому подразненого кишечника (СПК). Встановлені більш виражені зміни мікроекологічного статусу, що фіксуються при вивченні параметрів КЖК у калі хворих на ХОЗЛ + СПК у порівнянні з ізольованими функціональними захворюваннями кишечника, свідчать про взаємно обтяжуючі патогенетичні механізми розвитку окремо взятих патологій.

Вступ

При інфекційному загостренні хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), унаслідок мікробної колонізації слизових, частого і нерационального прийому антибіотиків широкого спектра, порушується гомеостатична функція індигенної мікрофлори кишечника, в результаті формування дисбіозу. Встановлено, що між мікрофлорою та макроорганізмом відбувається обмін низькомолекулярними метаболітами, до яких відносяться коротколанцюгові жирні кислоти (КЖК) та їх солі [2, 5].

КЖК виконують в організмі важливі функції: попереджають пухлинну трансформацію колоноцитів, приймають участь у поставці субстратів ліпо - і гліюконеогенезу, впливають на рівень деяких гормонів гіпофізу, регулюють детоксикаційну функцію печінки, приймають участь в ентогепатичній циркуляції жовчних кислот, регулюють моторику гладенької мускулатури, є основними джерелами енергозабезпечення епітелію, стимулюють його проліферацію тощо [3, 6]. Нещодавно в КЖК, а саме, бутирату, виявлені властивості регулювати проліферацію «in vivo» і «in vitro» [7]. Дійсно, КЖК є основним джерелом енергії, паливом для епітеліальних клітин товстого кишечника, які можуть впливати на клітинну

проліферацію шляхом вивільнення факторів росту або шлунково-кишкових пептидів, таких як гастрин, або внаслідок модуляції слизового кровотоку. Нарешті, КЖК можуть діяти безпосередньо на генну регуляцію клітинної проліферації [8].

КЖК утворюються в товстому кишечнику сахаролітичною мікрофлорою (бактероїдами, біфідо-, фузобактеріями, пептострептококами, кластридіями та ін.) в процесі мікробного травлення. Нерозгалужені КЖК - оцтова (С2), пропіонова (С3), масляна (С4), валеріанова (С5) – утворюються при анаеробному бродінні вуглеводнів, основним субстратом для якого є харчові волокна та слиз. Утворенню розгалужених кислот, ізомасляної (іС4) та ізовалеріанової (іС5), сприяють метаболізація білків, а саме валіну та лейцину. Ефекти КЖК концентраційно залежні. Їх гіперпродукція так як, і їх недостатність можуть негативно впливати на макроорганізм.

Колонізація патогенною та умовно-патогенною мікрофлорою дихальних шляхів при інфекційному загостренні ХОЗЛ може впливати на продукцію КЖК і відображати характер інфекційно-запального процесу в бронхолегеневій системі у хворих на ХОЗЛ.

Як відомо, КЖК мають бактеріальне походження і потрапляють у кров'яне русло шляхом абсорбції з кишечника.

Мета дослідження

Вивчити вміст КЖК у калі, харкотинні і слизовій оболонці бронхів хворих на ХОЗЛ із синдромом подразненого кишечника (СПК) із закрепом та діареєю (СПК-3, СПК-Д), для визначення основних особливостей змін метаболічної активності кишкової флори і флори бронхіального дерева.

Матеріал і методи

Для оцінки змін метаболічної активності флори методом газорідинного хроматографічного аналізу проводили визначення вмісту КЖК у калі, харкотинні та слизовій оболонці бронхів (автопсійний матеріал) хворих на ХОЗЛ із СПК. Для дослідження забирали шматочки слизової оболонки бронхів 3-5 порядку (розтин тіла померлого та забір матеріалу проводився протягом не більше ніж через 12 годин від моменту смерті). Дослідження проводили на базі клініко-діагностичної лабораторії ООО "Уні-мед" Навчально-наукового Центру при управлінні справами президента Російської Федерації (Москва) сумісно з д.м.н., професором Ардатскою М. Д. [3, 4].

Для дослідження було взято 32 автопсійних проби (розтин проводився не більше ніж через 24 год після факту смерті) слизової оболонки (СО) бронхів хворих на ХОЗЛ із СПК (18 хворих на ХОЗЛ, 6 хворих на ХОЗЛ з СПК із діареєю (Д), 8 хворих на ХОЗЛ із СПК із закрепом (З)); проводили дослідження КЖК у харкотинні 46 хворих (32 хворих на ХОЗЛ, 7 хворих на ХОЗЛ із СПК-Д та 7 хворих на ХОЗЛ із СПК-3), та вивчали вміст КЖК у калі хворих на ХОЗЛ (n=32), 15 хворих на СПК-3, 10 хворих на СПК-Д, 7 хворих на ХОЗЛ з СПК-Д та 7 хворих на ХОЗЛ з СПК-3. В якості норми були взяті показники груп ПЗО (n=30). Автопсійний матеріал (шматочки слизової оболонки бронхів) фіксували шляхом контактної заморозки за допомогою кріосистеми КМ 02 та зберігали в умовах морозильної камери при температурі -20°C. Для транспортування матеріалу в лабораторію використовували контейнер з холодогенератором. Критеріями виключення пацієнтів із вибірки були: наявність хронічних захворювань із декомпенсацією органів та систем, хронічні не функційні та/або інфекційні захворювання кишечника.

Обговорення результатів дослідження

Вивчення абсолютного вмісту КЖК у калі у пацієнтів з СПК та ХОЗЛ + СПК демонструє різні значення концентрацій кислот у порівнянні з нормою. Абсолютні концентрації КЖК можуть бути виражені таким рядком: ХОЗЛ + СПК-3 <ХОЗЛ

<СПК-3 <Норма <ХОЗЛ + СПК-Д <СПК-Д (таблиця 1).

Основний внесок у загальний пул КЖК вносять оцтова, пропіонова і масляна кислоти, тому були розраховані профілі кислот з числом вуглецевих атомів C₂-C₄ (оцтова, пропіонова і масляна): $rC_n = C_n / (C_2 + C_3 + C_4)$.

Аналіз профілів КЖК із числом вуглецевих атомів C₂-C₄ (таблиця 1) у хворих з СПК-3 і ХОЗЛ + СПК-3, свідчить про збільшення частки оцтової кислоти, при СПК-Д відбувається зниження частки оцтової кислоти і підвищення - пропіонової та масляної кислот. При ХОЗЛ також спостерігається зниження частки оцтової кислоти і підвищення - пропіонової та масляної кислот.

Ці результати повинні відображатися в змінах окиснювально-відновного потенціалу в просвіті кишечника. Для кількісної оцінки змін окислювально-відновного балансу в порожнині кишечника був розрахований анаеробний індекс (АІ). АІ - це відношення суми концентрацій (С) відновлених кислот до менш відновлених: (Спропіонова + Смасляна) / Соцтова.

При діареї (СПК-Д і ХОЗЛ + СПК-Д) значення АІ відхиляються в бік більш від'ємних значень у порівнянні з нормою, що свідчить про зміщення окиснювально-відновного балансу продуктів у бік відновлених кислот. При ХОЗЛ також відзначено відхилення значень АІ в область від'ємних значень (АІ = -0,695 од).

Протилежні зміни АІ відзначені при закрепах (СПК-3 і ХОЗЛ + СПК-3), де значення АІ складають в середньому -0,469 од. і -0,402 од. відповідно.

Результати вивчення сумарного відносного вмісту ізоокислот і відношення вмісту ізовалеріанової кислоти до валеріанової кислоти також представлені в таблиці 1. Отримані дані свідчать про різноспрямовані зрушення продукції ізомерів кислот при різних формах СПК (ізолювано і в поєднанні з ХОЗЛ): при варіанті з переважанням закрепу відзначається підвищення вмісту ізоокислот, при діарейних формах - зниження цього показника. При ХОЗЛ виявлена тенденція до підвищення даного параметра по відношенню до норми, проте достовірних змін не отримано.

Відношення ізовалеріанової кислоти до валеріанової кислоти в групах СПК-3, ХОЗЛ + СПК-3 і ХОЗЛ достовірно підвищено, при СПК-Д, ХОЗЛ + СПК-Д - знижено.

Нами були вивчені абсолютний зміст КЖК, профілі C₂-C₄ кислот, значення АІ, сумарний відносний вміст ізоокислот і окремо іC5/C5 у харкотинні та СО бронхів у досліджуваних груп хворих на ХОЗЛ, ХОЗЛ + СПК і нормою (таблиця 2).

Вивчення абсолютного вмісту КЖК у харкотинні і СО бронхів у пацієнтів з СПК і ХОЗЛ +

Таблиця 1

Абсолютний вміст С2-С6 кислот, профілі КЖК С2-С4, анаеробні індекси, відношення сумарного вмісту окремих ізокислот (ізоСп, ізоС4, ізоС5) до кислот (Сп, С4, С5) та окремо ізоС5/С5 у фекаліях хворих досліджуваних груп та в нормі (М±m)

Група	Сума С2-С6 кислот	Оцтова кислота	Пропіонова кислота	Масляна кислота	АІ	ІС5/С5	ЕіСп
Норма	10,51±2,50	0,634±0,006	0,189±0,004	0,176±0,004	-0,576 ±0,012	1,471±0,130	0,059±0,009
СПК-3	6,15±1,13	0,688±0,009**, **	0,170±0,007**, **	0,142±0,003**, **	-0,469 ±0,011**, **	4,931±1,120**, **	0,121±0,021**, **
СПК-Д	18,95±3,65	0,567±0,005**, **	0,250±0,006**, **	0,183±0,004**, **	-0,757 ±0,017**, **	0,951±0,122**, **	0,028±0,004**, **
ХОЗЛ (n=32)	4,84±1,27*	0,590±0,014*	0,219±0,009*	0,191±0,007*	-0,695±0,018*	3,3±1,2*	0,065±0,011
ХОЗЛ+ СПК-3	4,21±0,95*	0,713±0,011**, **	0,152±0,005**, **	0,135±0,002*, **	-0,402 ±0,011*, **	5,629±1,131**, **	0,132±0,024*, **
ХОЗЛ+ СПК-Д	13,15±2,92	0,540±0,008*, **	0,259±0,008*	0,201±0,006*, **	-0,852 ±0,019*, **	0,879±0,224*, **	0,031±0,005*, **

Примітка. М±m для p<0,05, * - p<0,05 у порівнянні з групою норми; ** - p<0,05 у порівнянні між групами СПК-3 и СПК-Д, *** - p<0,05 у порівнянні між групами ХОЗЛ+СПК-3 и СПК-3, ХОЗЛ-СПК-Д и СП-Д

Таблиця 2

Результати вивчення абсолютного вмісту КЖК, профілю С2-С4 кислот, значення АІ, сумарного відносного вмісту ізокислот та окремо іС5/С5 у харкотинні та слизовій оболонці бронхів у досліджуваних груп хворих ХОЗЛ, ХОЗЛ+СПК та в нормі (М±m)

Група	Сума С2-С6 кислот	Оцтова кислота	Пропіонова кислота	Масляна кислота	АІ	ІС5/С5	ЕіСп
Харкотиння (n=46)							
Норма (10)	0,032±0,012	0,906±0,011	0,085±0,007	0,009±0,003	-0,104±0,009	1,35±0,21	0,031±0,011
ХОЗЛ (32)	0,201±0,045*, **	0,846±0,005*, **	0,127±0,009*, **	0,027±0,005*	-0,190±0,012*, **	1,76±0,37	0,063±0,014*
ХОЗЛ+ СПК-3	0,059±0,013*, **	0,925±0,008**, **	0,044±0,006*, **	0,031±0,004*, **	-0,080±0,019*, **	3,89±0,41*	0,301±0,039*, **
ХОЗЛ+ СПК-Д	0,732±0,049*, **	0,697±0,021*, **	0,229±0,013*, **	0,074±0,007*, **	-0,434±0,032*, **	2,12±1,548	0,091±0,021*, **
СО бронхів (n=32)							
ХОЗЛ (18)	0,375±0,049**, **	0,792±0,017**, **	0,119±0,006**, **	0,089±0,007	-0,499±0,021**, **	5,48±1,75	0,150±0,023
ХОЗЛ+ СПК-3	0,067±0,015**, **	0,916±0,023**, **	0,042±0,007**, **	0,042±0,005**, **	-0,091±0,012**, **	9,01±0,96**, **	0,297±0,034**, **
ХОЗЛ+ СПК-Д	0,751±0,052**, **	0,652±0,014**, **	0,256±0,009**, **	0,092±0,009	-0,533±0,028**, **	6,76±1,68	0,113±0,021

Примітка. М±m, * - p<0,05 у порівнянні з групою норми, ** - p<0,05 у порівнянні між групами

СПК демонструє різні значення концентрацій кислот у порівнянні з нормою. Абсолютні концентрації КЖК у харкотинні можуть бути виражені таким рядком: Норма <ХОЗЛ + СПК-3 <ХОЗЛ <ХОЗЛ + СПК-Д.

Аналіз профілів КЖК із числом вуглецевих атомів C_2 - C_4 у харкотинні (таблиця) у хворих з ХОЗЛ + СПК-3 свідчить про збільшення частки оцтової кислоти, при ХОЗЛ та ХОЗЛ + СПК-Д навпаки відбувається зниження частки оцтової кислоти і підвищення - пропіонової і масляної кислот. При цьому, при ХОЗЛ + СПК-Д дані зміни більш виражені. Значення АІ при ХОЗЛ та ХОЗЛ + СПК-Д відхиляються в бік більш негативних значень у порівнянні з нормою. Протилежні зміни АІ відзначені при ХОЗЛ + СПК-3.

Результати вивчення сумарного відносного вмісту ізоокислот і відношення вмісту ізовалеріанової кислоти до валеріанової кислоти в харкотинні також представлені в таблиці 2.

Отримані дані свідчать про підвищення продукції ізомерів кислот і ізоС5/С5 при ХОЗЛ та ХОЗЛ + СПК, однак ці зміни не рівнозначні і можуть бути виражені рядком: Норма <ХОЗЛ <ХОЗЛ + СПК-Д <ХОЗЛ + СПК-3.

Абсолютні концентрації КЖК у СО бронхів можуть бути виражені таким рядком: ХОЗЛ + СПК-3 <ХОЗЛ <ХОЗЛ + СПК-Д.

Аналіз профілів КЖК з числом вуглецевих атомів C_2 - C_4 у СО бронхів призводить до висновку про аналогічні зміни, виявлені в харкотинні (таблиця): у хворих із ХОЗЛ + СПК-3 відмічено збільшення частки оцтової кислоти (по відношенню до ХОЗЛ), при ХОЗЛ + СПК-Д навпаки відбувається зниження частки оцтової кислоти і підвищення - пропіонової та масляної кислот (також по відношенню до ХОЗЛ). Значення АІ при ХОЗЛ + СПК-Д відхиляються в бік різко від'ємних значень у порівнянні з ХОЗЛ. Протилежні зміни АІ спостерігаються при ХОЗЛ + СПК-3.

Результати вивчення сумарного відносного вмісту ізоокислот і відношення вмісту ізовалеріанової кислоти до валеріанової кислоти в СО бронхів свідчить про достовірне підвищення продукції ізомерів кислот і ізоС5/С5 при ХОЗЛ + СПК-3, по відношенню до ХОЗЛ та ХОЗЛ + СПК-Д.

Таким чином, отримані дані дозволяють сформулювати ряд положень про особливості вмісту КЖК у фекаліях хворих досліджуваних груп:

1) середня сумарна концентрація КЖК у хворих із ХОЗЛ, СПК-3 і ХОЗЛ + СПК-3 значно (в 1,5-2 рази) знижена порівняно з нормою, при СПК-Д і ХОЗЛ + СПК-Д підвищена в порівнянні з нормою;

2) набори частот КЖК (профілі) специфічні для досліджуваних варіантів СПК, ХОЗЛ + СПК і ХОЗЛ ($p < 0,05$ у порівнянні з нормою і між собою);

3) сумарний вміст ізомерів кислот і іС5/С5 при СПК-3 і ХОЗЛ + СПК-3 мають підвищені значення в порівнянні з нормою. Протилежні зміни даних параметрів констатовано при СПК-Д і ХОЗЛ + СПК-Д ($p < 0,05$ у порівнянні з нормою і між собою).

Особливості вмісту КЖК у харкотинні хворих досліджуваних груп полягають у наступному:

1) середня сумарна концентрація КЖК у хворих із ХОЗЛ підвищена в порівнянні з ХОЗЛ + СПК-3, і знижена порівняно з ХОЗЛ + СПК-Д;

2) набори частот КЖК (профілі) також специфічні для різних нозологій ХОЗЛ, ХОЗЛ + СПК-3 і ХОЗЛ + СПК-Д ($p < 0,05$ у порівнянні з нормою і між собою);

3) сумарний вміст ізомерів кислот при ХОЗЛ, ХОЗЛ + СПК-3 і ХОЗЛ + СПК-Д має підвищені значення у порівнянні з нормою ($p < 0,05$ у порівнянні з нормою і при різних варіантах СПК). Показник ізоС5/С5 підвищений при ХОЗЛ + СПК (3 і Д).

Особливості вмісту КЖК у СО бронхів у хворих досліджуваних груп полягають в наступному:

1) середня сумарна концентрація КЖК у хворих з ХОЗЛ підвищена в порівнянні з ХОЗЛ + СПК-3, і знижена порівняно з ХОЗЛ + СПК-Д;

2) набори частот КЖК (профілі) також специфічні для різних нозологій ХОЗЛ, ХОЗЛ + СПК-3 і ХОЗЛ + СПК-Д ($p < 0,05$ у порівнянні показників між собою);

3) сумарний вміст ізомерів кислот при ХОЗЛ нижче, ніж при ХОЗЛ + СПК-3, і вище ХОЗЛ + СПК-Д ($p < 0,05$ у порівнянні різних варіантах СПК). Значення показника ізоС5/С5 при ХОЗЛ нижче, ніж при ХОЗЛ + СПК-3 і при ХОЗЛ + СПК-Д.

Вивчення абсолютного вмісту КЖК у калі пацієнтів із СПК демонструє зниження їх сумарної кількості у хворих з СПК-3, що може свідчити про пригнічення функціональної активності і чисельності анаеробної мікрофлори (у першу чергу резидентних штамів бактероїдів, клостридій та фузобактерій) та / або про збільшення утилізації КЖК колоноцитами. Навпаки, підвищення концентрацій КЖК при СПК-Д може свідчити як про збільшення функціональної активності вищеперерахованих видів, так і про зниження утилізації даних кислот колоноцитами та іншими видами мікрофлори. Ці зміни також можуть бути обумовлені і характером порушень моторно-ева-

куаторної функції кишечника, що більш ймовірно, тому що моторні розлади в цієї категорії хворих є основними.

Для розуміння виявлених змін нами був введений параметр, що відображає якісний склад КЖК - «профіль» кислот. Профіль КЖК у нормі не залежить ні від кількості продукуючих і утилізуючих метаболітів мікроорганізмів, ні від числа клітин (епітеліоцитів) всмоктувальної поверхні. Профіль кислот, особливо кислот із довжиною ланцюга атомів вуглецю 2-4, є більш чутливим параметром нозологічної приналежності. Так встановлено, що при СПК-3 має місце домінування в профілі оцтової кислоти при зниженні часток пропіонової та масляної кислот, що призводить до зміщення АІ в область слабовід'ємних значень. При СПК-Д відзначається різночасткове збільшення в основному пропіонової кислоти (профіль масляної кислоти також збільшений, але кратність значення показника нижче, ніж у пропіонової) і зниження частки оцтової кислоти, що приводить до зміщення АІ в область більш від'ємних, у порівнянні з нормою, значень.

Аналіз вивчення профілів і АІ свідчить про зміну складу мікрофлори, пов'язаного з перемиканням метаболізму колоноцитів з циклу Кребса на активацію гексозомонофосфатного шунтування (ГМШ), що при СПК-3 призводить до збільшення продукції токсичних форм кисню і «аеробізації» середовища; при СПК-Д - до активації анаеробного типу гліколізу, пригнічення життєдіяльності облигатних анаеробів за рахунок блокування термінальних ферредоксинвмісних ферментів і активації умовно-патогенних штамів анаеробів, зокрема штамів умовно-патогенних бактероїдів.

Отримані дані узгоджуються з результатами експериментальних та клінічних досліджень ряду авторів [2, 6, 8].

Характер зміни ізомерів кислот і окремо ізоС5/С5 у хворих досліджуваних груп (СПК-3 і СПК-Д) тісно пов'язаний із синтезом і секрецією глікопротеїнів і муциноутворенням, а також із зміною метаболічної активності анаеробно-аеробних популяцій мікроорганізмів, продукуючих ізомери кислот.

Як ми зазначали вище, у хворих з СПК-3 відбувається збільшення метаболічної активності аеробної мікрофлори (відображене в зміні профілю КЖК і АІ), яка володіє найбільшою протеолітичною активністю (кишкові палички, фекальні стрептококи, деякі бацили розглядаються як найсильніші протеолітики) [2, 1, 5]. Саме з цим, ми вважаємо, можна пов'язати збільшення протеолізу при СПК-3.

При СПК-Д створюються сприятливі умови для збільшення метаболічної активності деяких видів анаеробів (*Bacteroides fragilis*, *Bacteroides ruminicola*, *Bacteroides melaninogenicus*), про що можна судити по змінах профілю КЖК. Ці штами володіють низькою здатністю до протеолізу. З іншого боку, зниження протеолізу при СПК-Д може бути пов'язано з посиленням екскреції слизу з фекальними масами, що в свою чергу, позбавляє мікрофлору джерела пептидів.

Виявлені зміни вмісту і профілю КЖК в калі у хворих на ХОЗЛ, свідчать про зниження метаболічної активності облигатної мікрофлори (за рівнем абсолютної концентрації), зміни якісного складу мікрофлори з активізацією факультативних анаеробних мікроорганізмів за рахунок зміни окисно-відновного потенціалу внутрішньопорожнинного середовища (встановлене за змінами профілю С₄-С₄ кислот і значенням АІ).

Даний феномен може бути обумовлений непрямым впливом на мікрофлору, обумовлений легеневою патологією (розвиток гіпоксії). І ми пов'язали наявні вихідні порушення мікробіоценозу кишечника зі зміною динаміки водню (Н₂). Так, неповне вивільнення Н₂ в легенях, обумовлене наявністю патології, призводить до повернення і накопиченню його в порожнині кишечника. У нормі водень створює відновне середовище в просвіті кишечника і тим самим бере участь у підтримці нормальної інфраструктури мікробного ценозу. Проте, надлишковий вміст водню в порожнині кишечника призводить до надмірного зниження окиснювально-відновного потенціалу (нижче -1,5 В), що є несприятливим чинником, так як при великих значеннях потенціалу перестають функціонувати кінцеві (ферредоксинвмісні) ферменти редокс-ланцюгів анаеробів. Крім того, гази з порожнини кишечника дифундують через епітелій у кровотік. Наявність водню в місцевому кров'яному руслі забезпечує повноту вивільнення кисню з гемоглобіну еритроцитів. У подальшому, кишкові гази поглинаються еритроцитами. Відомо, що гемоглобін здатний зв'язувати не тільки діоксид вуглецю, але також утворювати нестабільні комплекси з малими молекулами, такими як метан, ксенон, інші інертні гази і т. д. Гази, транспортовані в легені, частково видаляються з повітрям, що видихається.

Необхідно відзначити, що у хворих із ХОЗЛ, при дослідженні ФЗД відзначалися помірні і виражені обструктивні зміни на рівні середніх і дрібних бронхів, у деяких хворих значні рестриктивні порушення і різкі обструктивні порушення на всіх рівнях бронхіального дерева. Отже, при такому стані респіраторного тракту не може бути

й мови про нормальне виділення водню легеньми. Через кров'яне русло водень повертається в кишечник, що призводить до значного зсуву значень окисно-відновного потенціалу в негативну область, де перестають працювати ферредоксинвімісні термінальні ферменти окисно-відновних систем, що забезпечують життєдіяльність сахаролітичних анаеробів. Ця обставина природно призводить до глибоких дисбіотичних порушень у товстій кишці, поломці інфраструктури мікробного товстокишкового ценозу. Виникає хибне замкнене коло, коли порушення мікробного ценозу підтримує патологію респіраторного тракту, а патологія дихальних шляхів не тільки підтримує, але й підсилює дисбіотичні зрушення в товстій кишці.

Висновок

Більш виражені зміни мікроекологічного статусу, що фіксуються при вивченні параметрів КЖК в калі хворих на ХОЗЛ + СПК (3 і Д) у порівнянні з ізольованими функціональними захворюваннями кишечника (СПК-Д і СПК-3), свідчать про взаємно обтяжуючі патогенетичні механізми розвитку окремо взятих патологій.

Перспективи подальших досліджень

Дослідження КЖК у харкотинні хворих на ХОЗЛ може слугувати діагностичним критерієм мікробіологічних порушень слизових бар'єрів бронхів і прогресування ХОЗЛ.

Література. 1. Готтшалк Г. Метаболизм бактерий / Г. Готтшалк. - Пер. с англ. - М.: МИР, 1982. 2. Клинические аспекты изучения короткоцепочечных жирных кислот при патологии желудочно-кишечного тракта / М.Д. Ардатская, Э.Э. Арутюнян, Н.И. Прихно [и др.] // Матер. 30-й Межрегиональной конференции «Современные аспекты патогенеза, перспективы диагностики и лечения в гастроэнтерологии», Смоленск- 2002. - с. 154-162. 3. Пат. 2002119447, RU (2002.23.07) Способ разделения смеси жирных кислот фракции С2-С6 методом газожидкостной хроматографии / Ардатская М.Д., Иконников Н.С., Минушкин О.Н. 4. Пат. 2145511, RU (2000) Способ разделения смеси жирных кислот фракции С2-С7 методом газожидкостной хроматографии / Иконников Н.С., Ардатская М.Д., Дубинин А.В., Бабин В.Н., Минушкин О.Н., Кондракова О.А., Алешкин В.А. 5. Шендеров Б. А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. т.3. Пробиотики и функциональное питание / Б. А. Шендеров. - М.: Из-во Грант, 2001. - 288 с. 6. Chapman M.A.S. In vivo colonic butyrate metabolism and colonic permeability in extensive ulcerative colitis / M.A.S. Chapman, A. Cole // Gastroenterology. - 1999 - Supp. 117. - P.745-746. 34. 7. Molecular analysis of the influence of acid with short-chain fatty on intestinal cell proliferation / H.M. Blotiere [et al.] // Proc Nutr Soc. - 2003. - V. 62(1). - P. 101-106. 8. Simpson E.J. A. In vivo measurement of colonic butyrate metabolism in patients with quiescent ulcerative colitis / E.J. Simpson [et al.] // Gut. - 2000. - V.46. - P.73-77.

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЕЙ КОРОТКОЦЕПОЧНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В КАЛЕ, МОКРОТЕ И СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ БРОНХОВ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ С СИНДРОМОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

С.В. Коваленко, А.Э. Дорофеев, М.Д. Ардатская, И.С. Давиденко, Е.В. Бесединская, В.И. Бесединский

Резюме. В статье приведены данные собственных исследований нарушений метаболической активности флоры кишечника и бронхов, за счет изменений содержания короткоцепочечных жирных кислот (КЖК), у больных хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ) с сопутствующей патологией кишечника - различными вариантами синдрома раздраженного кишечника (СРК). Установленные более выраженные изменения микробиологического статуса, фиксируемые, при изучении параметров КЖК в кале больных ХОЗЛ с СПК по сравнению с изолированными функциональными заболеваниями кишечника, которые свидетельствуют о взаимно обтягивающих патогенетических механизмах развития отдельно взятых патологий.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, синдром раздраженного кишечника, короткоцепочечные жирные кислоты.

PECULIARITIES OF CHANGES OF SHORT-CHAIN FATTY ACIDS LEVELS IN THE FECES, SPUTUM AND BRONCHIAL MUCOUS MEMBRANE IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND IRRITABLE BOWEL SYNDROME

S. V. Kovalenko, A. E. Dorofeyev, M. D. Ardatska, I. S. Davydenko, O. V. Besedynska, V. I. Besedynsky

Abstract. The article presents data of own investigations of violations of metabolic activity of the intestinal and bronchial flora, due to the changes of the content of short-chain fatty acids (SCFA) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with concomitant intestinal disorders - various versions of irritable bowel syndrome (IBS). It is known that between microflora and macro-organism an exchange of low molecular weight metabolites, which include SCFA and salt, exists. To assess the content of SCFA in the feces, sputum and bronchial mucosa in COPD patients with IBS gas-liquid chromatographic analysis has been done. Established pronounced changes of SCFA parameters in microbiological status in patients with COPD + IBS compared with isolated functional bowel diseases indicate mutually aggravating pathogenetic mechanisms of individual pathologies.

Research of SCFA in sputum of COPD patients may serve as a diagnostic criterion for microbiological violations of bronchial mucosal barriers and progression of COPD. Established violations of microbial communities support pathology of respiratory tract, and respiratory tract pathology not only supports but enhances dysbiotic changes in the colon.

Key words: chronic obstructive lungs disease, irritable bowel syndrome, short-chain fatty acids.

**Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)
National Medical University (Donets'k)
Educational Research Center at the Office of the
President (Moscow) 2, Russia**

Clin. and experim. pathol. - 2012. - Vol. 11, №4 (40). - P. 71-76.

Надійшла до редакції 07.02.2012

Рецензент - проф. Л.Д.Тодоріко

© С.В. Коваленко, А.Е. Дорофеев, М.Д. Ардатська, І.С. Давиденко, О.В. Бесединська, В.І. Бесединський, 2012

УДК 616-053.32:616.98

О. М. КовальоваВДНЗУ «Українська медична
стоматологічна академія»

АНАЛІЗ ЗВ'ЯЗКУ I/D ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА АНГІОТЕНЗИН- ПЕРЕТВОРЮЮЧОГО ФЕРМЕНТУ З РОЗВИТКОМ СЕПСИСУ ТА ПНЕВМОНІЇ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ

Ключові слова: передчасно народжені діти, пневмонія, сепсис, поліморфізм, ген ангіотензин-перетворюючого фермента.

Резюме. Наведено результати визначення I/D поліморфізму гена ангіотензин-перетворюючого ферменту (ACE) у передчасно народжених дітей (n=50) та здорових доношених новонароджених (n=38). Розподіл немовлят за II, ID та DD варіантами ACE гена у передчасно народжених дітей становив 26,0 %, 54,0 % та 20,0 %, а у здорових доношених новонароджених – 39,5 %, 44,7 % та 15,8 %, p=0,404. Розвиток пневмонії у передчасно народжених дітей вірогідно асоціювався з генотипом DD (OR 15,0; p=0,023). Жодний з трьох поліморфних варіантів ACE гену не асоціювався зі схильністю передчасно народжених дітей до розвитку сепсису. Одержані дані підтверджують потенційну роль генетичних факторів, у тому числі варіацій ACE гена, в патогенезі пневмонії, наводячи свідчення підвищеного ризику захворювання пневмонією у передчасно народжених дітей з DD варіантом ACE гена.

Вступ

Дослідження останніх років свідчать, що важливе місце в розвитку перинатальної патології займають генетичні фактори, які разом із іншими відомими перинатальними чинниками визначаються як фактори ризику. Сьогодні доведений внесок поліморфізму генів: прозапальних цитокінів у передчасне народження немовлят [12]; ангіотензин-ферменту – в адаптацію новонароджених у перинатальному періоді [19], рецептора ангіотензину 2 типу 1 (AT2R1) – у закриття артеріальної протоки [8], поверхнево-активних білків А і В – у розвиток респіраторного дистрес-синдрому [14]; ІЛ-6 – у розвиток сепсису [15] та ІЛ-4 і ІЛ-18 – у розвиток некротизуючого ентероколіту [16].

Із літературних джерел відомо, що ренін-ангіотензинова система (РАС) відіграє комплексну роль у патофізіології інфекційних захворювань. Ангіотензин-перетворюючий фермент (angiotensin-converting enzyme, ACE) каталізує синтез ангіотензину II, який є прозапальним медіатором, регулює продукцію цитокінів, таких як ІЛ-6 [9], і має потужну судинозвужувальну дію [7]. Відомо, що в тканинах синтез ангіотензин-ферменту активується макрофагами і Т-лімфоцитами [2]. Саме ці тканинні джерела ACE модулюють надлишкову запальну відповідь [13]. Однак під час сепсису відбувається також і зменшення рівня ACE у крові, яке корелює з системним артеріаль-

ним тиском [3]. Зменшенню рівня ACE в сироватці крові в пацієнтів під час сепсису може сприяти пошкодження ендотеліальних клітин або інгібування ACE бактеріальними медіаторами, такими, як ліпополісахариди [9]. Зважаючи на ту важливу роль, яку відіграє ACE у запальній відповіді, його генетичні варіації в окремих індивідуумів, імовірно, можуть впливати на розвиток інфекцій, їх важкість та кінцеві результати.

Мета дослідження

Провести аналіз асоціації між I/D поліморфізмом ACE гена та розвитком сепсису і пневмонії в передчасно народжених дітей.

Матеріал і методи

В основну групу було залучено 50 передчасно народжених дітей, які знаходилися на лікуванні в неонатальних відділеннях інтенсивної терапії лікувально-профілактичних закладів Полтавської області. Критеріями включення до неї слугували гестаційний вік 28-36 тижнів та наявність тяжкої перинатальної патології, критеріями виключення – наявність вроджених вад та аномалій розвитку або підозра на їх наявність. Тридцять вісім клінічно здорових новонароджених, що склали контрольну групу, були виписані додому на 3-5 добу. У дітей основної групи вивчали частоту пневмонії та сепсису, а також досліджували частоту

застосування респіраторної підтримки (штучної вентиляції легень, ШВЛ), медикаментозної підтримки гемодинаміки (дофаміну і добутаміну) та їх тривалість.

Вивчали поліморфізм *ACE* гена, що складається з присутності (вставки, insertion, I) або відсутності (видалення, deletion, D) в 16 інtronі пар нуклеотидів розміром 287 [1]. Матеріалом для дослідження слугувала пуповинна або периферійна кров новонароджених, яку забирали в пробірки ЕДТА в кількості 1,2 мл. Визначення *I/D* поліморфізму *ACE* гена проводили із використанням полімеразної ланцюгової реакції в автоматичному режимі у термоциклері GeneAmp 2700 (AppliedBiosystem). Детекція продуктів ампліфікації та гідролітичного розщеплення фрагментів ДНК проводилася в горизонтальному 2 % гелі з візуалізацією за допомогою трансільюмінатора («Біоком», Росія).

Аналіз полягав у порівнянні частоти розвитку пневмонії та сепсису в дітей із різними *ACE I/D* генотипами. Статистичний аналіз виконувався із застосуванням статистичної програми SPSS 16.0. Розраховували відношення шансів (ВШ), довірчі інтервали (ДІ). Відмінності вважали вірогідними при значенні $P < 0,05$.

Обговорення результатів дослідження

Виявлено, що частота *D*-алелі у дітей дослідної групи вірогідно не відрізнялась від частоти її виявлення у здорових дітей (74,0 % та 60,5 %, $P = 0,179$). Серед немовлят основної групи 26,0 % ($n = 13$) були гомозиготними *II*, 54,0 % ($n = 27$) – гетерозиготними *ID* та 20,0 % ($n = 10$) – гомозиготними *DD*. У здорових новонароджених частота генотипу *II ACE* гена виявлялася у 39,5 % ($n = 15$) дітей, *ID* генотипу – у 44,7 % ($n = 17$) та *DD* генотипу – у 15,8 % ($n = 6$) дітей ($P = 0,404$ до дітей основної групи). Таким чином, частота виявлення поліморфізму вказаного гена у пацієнтів відділень інтенсивної терапії новонароджених не відрізнялася від частоти його виявлення в популяції здорових новонароджених.

Аналізом клінічних характеристик дітей основної групи виявлено відсутність вірогідних відмінностей між дітьми, стратифікованих відповідно до генотипів *ACE* гена за такими показниками, як маса тіла при народженні, гестаційний вік та оцінка за шкалою Апгар (табл. 1). Співвідношення дівчаток і хлопчиків у групах було майже однаковим.

Аналіз перебігу вагітності та пологів у матерів, чий діти були стратифіковані залежно від виду генотипу *ACE* гена, виявив відсутність вірогідних відмінностей у частоті констатації усклад-

нень перебігу вагітності та пологів, окрім вірогідно більшої частоти операції кесаревого розтину у матерів дітей із *II* генотипом, ніж у матерів дітей із *ID* генотипами (табл. 2).

Дослідження засвідчило вірогідно вищу частоту розвитку пневмонії у передчасно народжених дітей із генотипом *DD*, ніж у дітей із генотипом *II ACE* гена – 30,0% (3 з 10) проти 7,7% (1 з 13), $P = 0,015$. Саме наявність *DD* генотипу у передчасно народжених дітей значно підвищує ризики розвитку у них пневмонії (OR 15,0; [95% ДІ 1,45-154,91], $P = 0,023$), у той час як інші генотипи – ні (табл. 3).

Частота розвитку сепсису в передчасно народжених дітей із різними генотипами *ACE* гена вірогідно не відрізнялась і становила відповідно 7,7 % (1 з 13) у пацієнтів із *II* генотипом, 11,1 % (3 з 27) у пацієнтів з *ID* генотипом ($P = 0,608$) та 10 % (1 з 10) у хворих із *DD* генотипом, ($P = 0,692$ до пацієнтів з *II* генотипом). Відповідно шанси розвитку сепсису у немовлят із *II* генотипом становили 0,688 (95 % ДІ 0,747-6,781), $P = 0,748$, у хворих із *ID* генотипом – 1,2 (95 % ДІ 0,182-7,89), $P = 0,850$ та в пацієнтів із *DD* генотипом – 0,875 (95% ДІ 0,088-8,738), $P = 0,909$.

Відомо, що ознаками тяжкого перебігу захворювання в передчасно народжених дітей є частота застосування респіраторної та гемодинамічної підтримки. Дослідження виявило відсутність вірогідних відмінностей між групами дітей, стратифікованих відповідно до генотипів *ACE* гена, у частоті застосування штучної вентиляції легень – відповідно 53,8 % у немовлят із *II* генотипом, 48,1 % у немовлят із *ID* генотипом та 60,0 % у немовлят із *DD* генотипом (табл. 4). Тривалість її була дещо довшою в пацієнтів із наявною *D* алеллю. І хоча ми не отримали статистичних відмінностей у величині зазначеного показника між групами дітей із різними генотипами, ми вважаємо за необхідне проводити подальші дослідження на більшій когорті пацієнтів для з'ясування зазначеного питання.

Частота застосування медикаментозної підтримки гемодинаміки в передчасно народжених дітей, стратифікованих відповідно до *I/D* генотипів, також вірогідно не відрізнялась – 38,5 % у немовлят із *II* генотипом, 25,9 % у немовлят із *ID* генотипом та 30,0 % у немовлят із *DD* генотипом. Тривалість застосування медикаментозної підтримки гемодинаміки була майже однаковою і становила відповідно 5,2 доби, 5,0 доби та 5,33 доби.

Таким чином, результати наших досліджень не відрізняються від даних попередніх повідомлень інших авторів щодо частоти *D* алелі (74%) як

Таблиця 1

Клінічні характеристики передчасно народжених дітей основної групи, стратифікованих відповідно до генотипів ACE гена

Клінічні характеристики	Генотипи			P_{1-2} P_{1-3}
	II^1 (n=13)	ID^2 (n=27)	DD^3 (n=10)	
Маса тіла при народженні в грамах, (M±m)	1770,0± 137,44	1535,37± 88,49	1561,0± 156,92	0,149 [#] 0,328 [#]
Гестаційний вік у тижнях, (M±m)	31,33± 0,54	30,85± 0,57	30,0± 0,8	0,609 [#] 0,172 [#]
Стать, % / (n [жіноча/чоловіча])	69,2/ (9/4)	48,1/ (13/14)	60,0/ (9/4)	0,180* 0,490*
Оцінка за шкалою Апгар на 1 хв. в балах, (M±m)	4,77± 0,51	5,48± 0,26	4,8± 0,68	0,171 [#] 0,971 [#]
Оцінка за шкалою Апгар на 5 хв. в балах, (M±m)	5,77± 0,44	6,19± 0,20	5,70± 0,68	0,384 [#] 0,937 [#]

Примітка. * – значення P розраховувалося за χ^2 -критерієм Пірсона. # – значення P розраховувалося за двостороннім t-тестом Стюдента

Таблиця 2

Особливості перинатального анамнезу передчасно народжених дітей основної групи, стратифікованих відповідно до генотипів ACE гена

Показники	Генотипи			P_{1-2}^* P_{1-3}
	II^1 (n=13)	ID^2 (n=27)	DD^3 (n=10)	
Загроза переривання, % / (n [так/ні])	30,8 (4/9)	22,2 (6/21)	10,0 (4/9)	0,414 0,251
Кольпіт, % / (n [так/ні])	0,0 (0/13)	3,7 (1/26)	10,0 (1/9)	0,675 0,473
Передчасне відшарування плаценти, % / (n [так/ні])	7,7 (1/12)	11,1 (3/24)	0 (0/10)	0,608 0,565
Передчасне вилиття навколоплідних вод, % / (n [так/ні])	23,1 (3/10)	20,0 (7/20)	20,0 (2/8)	0,586 0,633
Кесарів розтин, % / (n [так/ні])	46,2 (6/7)	14,8 (4/23)	10,0 (1/9)	0,042 0,077

Примітка. * – значення P розраховувалося за двостороннім точним тестом Фішера

Таблиця 3

Розподіл поліморфних варіантів гена ACE в новонароджених основної та контрольної групи

Захворювання	Генотип	Основна група	Контрольна група	Результати статистичного аналізу		
		% (n)	% (n)	ВШ	95% ДІ	P
Пневмонія	II	25,0 (1)	39,5 (15)	0,7	0,07-7,08	0,765
	ID	0	44,7 (17)	0,964	0,898-1,036	0,389
	DD	75 (3)	15,8 (6)	15,0	1,45-154,91	0,023
Сепсис	II	20,0 (1)	39,5 (15)	0,688	0,747-6,781	0,748
	ID	60,0 (3)	44,7 (17)	1,200	0,182-7,89	0,850
	DD	20,0 (1)	15,8 (6)	0,875	0,088-8,738	0,909

Примітка. ** — значення ВШ, 95 % ДІ та P розраховувалися за логістичною регресією

у передчасно народжених дітей, так і осіб інших вікових груп [5,10]. Отже, можна припустити, що D алель не є фактором ризику або захисним чинником передчасних пологів.

Ми одержали вірогідні асоціації між DD генотипом ACE гена і розвитком пневмонії та

відсутність вірогідних асоціацій між іншими генотипами і розвитком зазначеної патології у передчасно народжених дітей. Про незначне зростання нозокоміальної пневмонії в передчасно народжених дітей із D алеллю свідчить John Baier R. [10]. Morimoto S. також виявив асоціації між D -

Таблиця 4

Респіраторна та гемодинамічна підтримка в новонароджених, стратифікованих відповідно до генотипів ACE гена

Показники	Генотипи			P_{1-2} P_{1-3} P_{2-3}
	II^1 (n=13)	ID^2 (n=27)	DD^3 (n=10)	
Частота застосування штучної вентиляції легень, % / (n [так/ні])	53,8 (7/6)	48,1 (13/14)	60,0 (6/4)	0,736* 0,552*
Тривалість застосування штучної вентиляції легень, діб (M+m)	3,5± 1,03	8,00± 2,52	6,00± 1,47	0,175# 0,188#
Частота застосування медикаментозної підтримки гемодинаміки, % / (n [так/ні])	38,5 (5/8)	25,9 (7/20)	30,0 (3/7)	0,325* 0,510**
Тривалість застосування медикаментозної підтримки гемодинаміки, діб (M+m)	5,2± 1,39	5,00± 2,49	5,33± 1,45	0,949# 0,952#

Примітка. * – значення P розраховувалося за χ^2 -критерієм Персона. ** – значення P розраховувалося за двостороннім точним тестом Фішера. # – значення P розраховувалося за двостороннім t-тестом Стьюдента

алеллю і розвитком пневмонії, але в осіб літнього віку [6]. Проте датські вчені вказують на відсутність асоціацій між I/D поліморфізмом ACE гена та розвитком негоспітальної пневмонії [4].

Отже, ми знайшли значущий тренд зростання пневмонії в пацієнтів із DD генотипом у нашій дослідницькій групі, але чи буде ця тенденція зберігатися при обстеженні більшої когорти дітей — невідомо.

Нами виявлено відсутність вірогідних асоціацій між I/D генотипами ACE гена та розвитком сепсису. У той же час літературні джерела свідчать, що діти, носії ID та II генотипів, мають підвищений ризик розвитку сепсису, а носії DD генотипу – протективний ефект проти розвитку сепсису [6]. За даними Yildizdas R., у дорослих пацієнтів із сепсисом інсерційний поліморфізм ACE гена асоціюється зі збільшенням ризику розвитку шоку та фатальних випадків [18]. Тобто, дані щодо підвищеного ризику розвитку сепсису в пацієнтів із I/D поліморфізмом є суперечливими. Тому, ймовірно, існують інші механізми, такі як незрілість дитини або поліморфізм інших генів, що впливають на її сприйнятливості до сепсису.

Отже, розрізнені результати щодо впливу поліморфізму ACE гена на розвиток пневмонії та сепсису, які спостерігаються в багатьох дослідженнях, підкреслюють необхідність подальших досліджень, які повинні бути виконані на більшій когорти пацієнтів, включати аналіз комбінацій поліморфізму декількох генів, а також бути більш продуманими щодо вибору контрольної групи дітей із метою визначення ступеня впливу генетичної детермінанти на розвиток сепсису в передчасно народжених дітей.

Висновки

1. Показано, що наявність I/D поліморфізму ACE гена не є предиктором передчасного народження дітей.

2. Виявлено, що генотип DD ACE гена вірогідно асоціюється з розвитком пневмонії в передчасно народжених дітей (ВІШ 15,0; $P=0,023$).

3. Доведено, що жодний із трьох поліморфних варіантів ACE гена не асоціюється зі сприйнятливостю передчасно народжених дітей до розвитку сепсису.

4. Засвідчено, що частота застосування респіраторної та гемодинамічної підтримки вірогідно не відрізняється у групах дітей із II , ID та DD генотипами ACE гена.

Перспективи подальших досліджень

Зважаючи на актуальність проблеми перинатальної захворюваності передчасно народжених дітей подальші дослідження будуть спрямовані на дослідження асоціацій інших генів, зокрема $AT2R1$, $TNF-a$ та їх комбінацій, з розвитком зазначеної патології

Література. 1. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels / B. Rigat, C. Hubert, F. Alhenc-Gelas [et al.] // J. Clin. Invest. – 1990. – Vol. 86. – P.1343–1346. 2. Angiotensin converting enzyme (kininase II) mRNA production and enzymatic activity in human peripheral blood monocytes are induced by GM-CSF but not by other cytokines / D.S. Lazarus, J. Aschoff, B.L. Fanburg [et al.] // Biochim. Biophys. Acta. – 1994. – Vol. 1226, № 1. – P. 12"18. 3. Angiotensin-converting enzyme (ACE) in sepsis / C.L. Rice, J.P. Kohler, L. Casey [et al.] // Circ. Shock. – 1983. – Vol. 11, № 1. – P. 59"63. 4. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and risk and outcome of pneumonia / E.M. van de Garde, H. Endeman, V.H. Deneer [et al.] // Chest. – 2008. – Vol. 133, № 1. – P. 220-225. 5. Bloem L.J. Racial difference in the relationship of an angiotensin I-converting

enzyme gene polymorphism to serum angiotensin I-converting enzyme activity / L.J. Bloem, A.K. Manatunga, J.H. Pratt // Hypertension. – 1996. – Vol. 27, № 1. – P. 62-66. 6. Deletion allele of the angiotensin-converting enzyme gene as a risk factor for pneumonia in elderly patients / S. Morimoto, K. Okaishi, M. Onishi [et al.] // Am. J. Med. – 2002. – Vol. 112, № 2. – P. 89-94. 7. Fleming I. Signaling by the angiotensin-converting enzyme / I. Fleming // Circ. Res. – 2006. – Vol. 98. – P. 887-896. 8. Hajj H. Genetics of Patent Ductus Arteriosus Susceptibility and Treatment / H. Hajj, J. M. Dagle // Seminars in Perinatology. – 2012. – Volume 36, № 2. – P. 98-104. 9. Impact of angiotensin converting enzyme inhibition on postcoronary artery bypass interleukin 6 release / D.J. Brull, J. Sanders, A. Rumley [et al.] // Heart. – 2002. – Vol. 87. – P. 252-255. 10. John Baier R. Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism does not alter sepsis outcome in ventilated very low birth weight infants / R. John Baier, J. Loggins, K. Yanamandra // J. Perinatol. – 2005. – Vol. 25, № 3. – P. 205-229. 11. Lipopolysaccharides decrease angiotensin converting enzyme activity expressed by cultured human endothelial cells / K. Watanabe, G. Lam, R.S. Keresztes [et al.] // J. Cell Physiol. – 1992. – Vol. 150, № 2. – P. 433-439. 12. Namath A. Patterson Genetic Polymorphisms in Sepsis / A. Namath, A.J. Patterson // Critical Care Nursing Clinics of North America. – 2011. – Vol. 23, № 1. – P. 181-202. 13. Phillips M.I. Angiotensin II as a pro-inflammatory mediator / M.I. Phillips, S. Kagiya // Curr. Opin. Investig. Drugs. – 2002. – Vol. 3, № 4. – P. 569-577. 14. Procianny R. S. Association between high cytokine levels with white matter injury in preterm infants with sepsis / R. S. Procianny, R. C. Silveira // Pediatric Critical Care Medicine. – 2012. – Vol. 13, № 2. – P. 183-187. 15. The importance of surfactant on the development of neonatal pulmonary diseases / P. P. Lyra, E. M. de Albuquerque Diniz // Clinics. – 2007. – Vol. 62, № 2. – P. 181-190. 16. Treszl A. Genetic basis for necrotizing enterocolitis—risk factors and their relations to genetic polymorphisms / A. Treszl, T. Tulassay, B. Vasarhelyi // Front. Biosci. – 2006. – Vol. 1, № 11. – P. 570-580. 17. Tumor necrosis factor alpha -308 polymorphism associated with increased sepsis mortality in ventilated very low birth weight infants / C.L. Hedberg, K. Adcock, J. Martin [et al.] // Pediatr. Infect. Dis. J. – 2004. – Vol. 23, № 5. – P. 424-428. 18. Yildizdas R. Relationship between angiotensin-converting enzyme gene polymorphism (insertion/deletion) and the clinical condition of sepsis / R. Yildizdas // Critical Care. – 2008. – Vol. 12, № 2. – P. 466. 19. Горovenко Н.Г. Асоціація поліморфних варіантів генів ACE та AT2R1 з розвитком перинатальної патології у новонароджених / Н.Г. Горovenко, С.П. Кир'яченко, З.І. Россоха // Медичні перспективи. – 2010. – Т. XV. – № 4. – С.28-33.

АНАЛИЗ СВЯЗИ I/D ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА С РАЗВИТИЕМ СЕПСИСА И ПНЕВМОНИИ У ПРЕЖДЕВРЕМЕННО РОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

Е.М.Ковалева

Резюме. Представлено результаты определения I/D полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента у преждевременно рожденных детей, госпитализированных в отделения интенсивной терапии новорожденных лечебно-профилактических учреждений Полтавской области (n=50) и здоровых доношенных новорожденных (n=38). Распределение преждевременно рожденных детей в соответствии с II, ID и DD вариантами ACE гена составляло 26,0 %, 54,0 % та 20,0 %, а здоровых доношенных новорожденных – 39,5 %, 44,7 % та 15,8 %, p=0,404. Развитие пневмонии у преждевременно рожденных детей достоверно ассоцииро-

валось с генотипом DD (OR 15,0; p=0,023). Ни один из трех полиморфных вариантов ACE гена не ассоциировался со склонностью преждевременно рожденных детей к сепсису. Полученные данные подтверждают потенциальную роль генетических факторов, в том числе вариаций гена ренин-ангиотензиновой системы, в патогенезе пневмонии, приводя свидетельства повышенного риска заболевания пневмонией у преждевременно рожденных детей с DD генотипом ACE гена.

Ключевые слова: преждевременно рожденные дети, пневмония, сепсис, полиморфизм, ген ангиотензин-превращающего фермента.

UDC 616-053.32:616.98

ANALYSIS OF THE ASSOCIATIONS BETWEEN ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME GENE POLYMORPHISM AND DEVELOPMENT OF PNEUMONIA AND SEPSIS IN THE PRETERM INFANTS

O.M.Kovaleva

Objective. The objective of this study was to examine the associations between angiotensin-converting enzyme (ACE) gene insertion/deletion (I/D) polymorphism and development of sepsis and pneumonia in the preterm infants. We have explored the assumption that the ACE gene I/D polymorphism affects the risk of pneumonia and sepsis in such infants.

Methods. Prospective observational study included preterm infants (n=50) admitted to the neonatal intensive care units of children's hospitals of Poltava region. Control group consisted of healthy term infants from the same region (n=38). Both groups of patients were genotyped for the insertion/deletion polymorphism of the ACE gene. Pneumonia and sepsis were compared in patients with II, ID, and DD genotypes of the ACE gene. Associations between different ACE genotypes and risk of pneumonia and sepsis were analyzed.

Results. Distribution of infants in relation to the three variations of ACE gene I/D polymorphism was identical in the study and control groups (p=0,404). Pneumonia was significantly associated with DD genotype (OR 15,0; p=0,023) while no associations with II and ID genotypes were found. None of the three variations of ACE gene was associated with the susceptibility to sepsis.

Conclusion. Results of the study confirm the potential role for genetic factors, particularly for gene variations of renin-angiotensin system, in the pathogenesis of pneumonia giving evidence of enhanced susceptibility to pneumonia in preterm infants with ACE gene DD polymorphism.

Key words: preterm infants, pneumonia, sepsis, gene polymorphism, angiotensin-converting enzyme gene.

Higher Medical Educational Institution of Ukraine
“Ukrainian Medical Stomatological Academy” (Poltava)

E-mail: slcogor@yandex.ru

Clin. and experim. pathol. - 2012. - Vol. 11, №4 (40). - P. 77-81.

Надійшла до редакції 07.02.2012

Рецензент – проф. О.А. Андрієць

© О.М.Ковалева, 2012

УДК 616.36/616.24-008.6-06:612.235]-092.9

І. Я. Криницька
І. М. Кліщ
М. І. Куліцька

ДВНЗ «Тернопільський державний
медичний університет імені
І. Я. Горбачевського МОЗ України»

ОСОБЛИВОСТІ ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ КРОВІ ЩУРІВ З МОДЕЛЬОВАНИМ ГЕПАТОПУЛЬМОНАЛЬНИМ СИНДРОМОМ

Ключові слова: цитокіни, гепато-
пульмональний синдром, патогенез

Резюме. Досліджено вплив двох експериментальних моделей гепато-
пульмонального синдрому на цитокіновий профіль сироватки крові 60
білих нелінійних щурів-самців. Встановлено, що в щурів обох експери-
ментальних груп спостерігається достовірно збільшення вмісту
прозапальних (IL-1b, IL-6, IL-8) на тлі зниження вмісту протизапаль-
них цитокінів (IL-10). Така різноспрямована реакція прозапальних і
протизапальних цитокінів може відігравати важливу роль в ініціації
гепатопульмонального синдрому внаслідок активації клітин макрофа-
гальної системи та запуску метаболічних каскадних реакцій.

Вступ

У міру розширення і поглиблення знань про захворювання печінки виразнішими стають порушення її функції, що можуть супроводжуватися різноманітними змінами перебігу біологічних процесів в інших органах та системах організму, у тому числі і легенях. Наявність поєднаної патології печінки та легень вперше описав М. Fluckiger (Австрія) ще у 1884 році [16], а в 1977 році [20] Knudson і Kennedy (Швеція) вперше застосували термін гепатопульмональний синдром (ГПС), описавши чіткий взаємозв'язок між гострою гіпоксією внаслідок внутрішньо-легеневого артеріовенозного шунта і дисфункцією печінки. Чим можна пояснити настільки значний системний вплив печінки на функцію інших органів і тканин? Важливу роль відводять продукції біологічно активних речовин при патології печінки, у тому числі цитокінів - регуляторів ендотеліальної функції і кровотоку. Цитокіни – це розчинні білкові та поліпептидні продукти, що синтезуються активними імункомпетентними клітинами та мають різнонаправлену дію, яка полягає у про- або проти-запальному ефекті, імуностимулюючому або супресивному впливі [10, 8]. До цитокінів належать насамперед інтерлейкіни (IL). Вони мають важливе значення як терапевтичні агенти та мішені для специфічних антагоністів при імунних і запальних захворюваннях. IL є регуляторами замісного та індуктивного типу дії, забезпечують запуск каскадної активації клітин-ефекторів і процесів запалення та регенерації на всіх стадіях [12].

Печінка є великим депо клітин макрофагальної системи, які в стані активації виробляють біологічно активні молекули. Крім того, при захворюваннях печінки активуються макрофаги селезінки [11].

Мета дослідження

Дослідити вміст про- та протизапальних інтерлейкінів у сироватці крові та обґрунтувати їх роль у патогенезі гепатопульмонального синдрому в експерименті.

Матеріал і методи

Досліди проводили на 60 нелінійних білих щурах-самцях масою 180-220 г. В процесі моделювання патології 12 тварин загинуло. Перша експериментальна модель ГПС була створена шляхом накладання подвійної лігатури на загальний жовчевивідний протік і подальшого його пересічення скальпелем [15]. У контрольній групі № 1 тварин загальна жовчевивідна протока була відділена від тканин, але не пересікалася. Післяопераційна рана пошарово, наглухо зашивалася. На 31-у добу після операції тварин виводили з експерименту під тіопенталовим наркозом. Друга експериментальна модель ГПС була створена шляхом 8-тижневого внутрішньошлункового введення олійного розчину CCl_4 (400 г на 1 л) в дозі 0,5 мл на 100 г маси тіла тварини в перший день експерименту, 0,3 мл на 100 г на третій день експерименту і далі кожного третього дня до закінчення експерименту 0,3 мл на 100 г. Додатково в раціон щурів було введено суміш кукурудзяної муки, смальцю і холестеролу та розчин алкоголю. Контрольна група тварин №2 перебувала на стандартному раціоні віварію і отримувала внутрішньошлунково оливкову олію в еквівалентній кількості [22].

Утримання тварин та експерименти проводилися у відповідності до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» [14]. Рівні інтерлейкіну – 1β (IL – 1β), інтерлейкіну – 6 (IL – 6), інтерлейкіну – 8 (IL – 8)

й інтерлейкіну – 10 (IL – 10) визначали в сироватці крові імуноферментним методом на аналізаторі STAT-FAX з використанням тест-систем ТОВ “УкрмедДон” (Україна) згідно з інструкціями фірми-виробника.

Статистичну обробку отриманих даних проведено стандартними методами варіаційної статистики з використанням пакету статистичних програм. Результати наведено як $(M \pm m)$, де M — середнє значення показника, m — стандартна похибка. Достовірність розбіжностей між досліджуваними показниками визначалася за допомогою двовибіркового критерію Стьюдента.

Обговорення результатів дослідження

IL-1 є системою із трьох цитокінів: IL-1a, IL-1 β , IL-1Ra та двох рецепторів R_1 і R_2 . Домінуючою формою IL-1 є багатофункціональний IL-1 β , основними продуцентами якого є макрофаги і моноцити, а також лімфоцити, фібробласти, ендотеліоцити. IL-1 β ініціює та регулює запальні, імунні процеси, активує нейтрофіли, Т- і В-лімфоцити, стимулює синтез білків гострої фази, IL-4, INF- γ , TNF- α , фагоцитоз, гемопоєз, проліферацію ендотеліальних клітин, проникність судинної стінки, цитотоксичну і бактерицидну активність [2, 4].

Нами встановлено, що у щурів першої експериментальної групи (на 31-шу добу після перев’язки загальної жовчєвивідної протоки) рівень IL-1 β в сироватці крові достовірно не змінювався, що може бути обумовлено його інгібуванням іншими цитокінами або саморегулюванням (табл. 1).

У щурів другої експериментальної групи (тетрахлорметан-індукований цироз) рівень IL-1 β в сироватці крові достовірно зростав на 73,4 % ($p_1 < 0,05$) порівняно із тваринами контрольної групи № 2. При порівнянні рівня IL-1 β в сироватці крові тварин обох експериментальних груп нами не виявлено між ними вірогідної різниці.

Рівень IL-6 у щурів першої експериментальної групи (на 31-у добу після перев’язки загальної жовчєвивідної протоки) у сироватці крові достовірно збільшився в 2 рази ($p < 0,001$) порівняно з тваринами контрольної групи № 1 (табл. 2). У щурів другої експериментальної групи (тетрахлорметан-індукований цироз) рівень IL-6 у сироватці крові вірогідно зростав на 27,4 % ($p < 0,05$) порівняно з тваринами контрольної групи № 2. При порівнянні рівня IL-6 у сироватці крові тварин обох експериментальних груп нами встановлено переважання даного показника на 42,5 % у щурів на 31-шу добу після перев’язки загальної жовчєвивідної протоки ($p < 0,01$).

Секреція IL-6 стимулюється TNF- α і IL-1. У свою чергу, IL-6 може пригнічувати подальше

утворення IL-1, тому його можна розглядати і як прозапальний, і як протизапальний цитокін. Ймовірно, що двократне підвищення рівня IL-6 у сироватці крові в щурів на 31-шу добу після перев’язки загальної жовчєвивідної протоки обумовило низький рівень IL-1 β шляхом його інгібування.

Значне підвищення рівня IL-6 в сироватці крові у щурів на 31-шу добу після перев’язки загальної жовчєвивідної протоки отримане в наших дослідженнях узгоджується із даними інших авторів. Так є дані, що тривала обструкція жовчних шляхів викликає значне підвищення рівня IL-6 в сироватці крові, а клітини Купфера зменшують холестатичне пошкодження печінки цитокін-залежним механізмом, який включає продукцію IL-6 [9, 17]. В. Т. Івашкін та співавтори вважають, що вміст IL-6 корелює з тяжкістю цирозу [3].

Інтерлейкін-8 синтезується різними типами клітин (моноцитами, нейтрофілами, ендотеліальними клітинами, мітоген-стимульованими Т-лімфоцитами) і є прозапальним цитокіном. До основних біологічних ефектів IL-8 належать індукція хемотаксису нейтрофілів, еозинофілів, базофілів, моноцитів і посилення ангиогенезу *in vivo* та *in vitro* [19].

Наші дослідження показали, що рівень IL-8 у щурів на 31-шу добу після перев’язки загальної жовчєвивідної протоки в сироватці крові достовірно збільшився в 4 рази ($p < 0,001$) порівняно із тваринами контрольної групи № 1 (табл. 3).

У щурів із тетрахлорметан-індукованим цирозом печінки рівень IL-8 в сироватці крові достовірно зростав в 2,6 рази ($p < 0,001$) порівняно із тваринами контрольної групи № 2. При порівнянні рівня IL-8 в сироватці крові тварин обох експериментальних груп нами встановлено переважання даного показника на 26,5 % у щурів на 31-шу добу після перев’язки загальної жовчєвивідної протоки ($p < 0,05$).

Зі всіх досліджуваних прозапальних цитокінів IL-8 у наших експериментах зазнав найвираженіших змін. Високий рівень даного показника в щурів із модельованим ГПС може бути зумовлений тим, що він продукується під впливом бактеріальних ендотоксинів та цитокінів, в основному IL-1 і фактору некрозу пухлин-альфа. Окиснювальний стрес також може індукувати продукцію IL-8, активуючи ядерні фактори транскрипції. Доведено, що редокс-чутливі транскрипційні фактори (NF- κ B і AP-1) активуються в клітинах, які беруть участь в запаленні, зумовлюючи ірегуляцію деяких прозапальних генів [21, 13]. Наші попередні дослідження [5, 6] показали активацію перекисного окиснення та підвищення рівня фактору некрозу пухлин-альфа в щурів із модельованим гепатопульмональним синдромом.

IL-10 – багатофункціональний цитокін, що проявляє, головним чином, протизапальну дію. Даний

Таблиця 1

Рівень ІЛ-1 β у щурів з модельованим гепатопульмональним синдромом (M \pm m)

Дослідна група	Контрольна група №1 (n=12)	Експериментальна група №1 (n=12)	Контрольна група №2 (n=12)	Експериментальна група №2 (n=12)
Сироватка крові				
ІЛ-1 β (пг/мл)	7,31 \pm 1,05	9,61 \pm 1,94 $p_1 > 0,05$	6,90 \pm 0,87	11,97 \pm 1,85 $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$

Примітка. p_1 - різниця достовірна в порівнянні з контрольними тваринами; p_2 - різниця достовірна у порівнянні з ураженими тваринами

Таблиця 2

Рівень ІЛ-6 у щурів із модельованим гепатопульмональним синдромом (M \pm m)

Дослідна група	Контрольна група №1 (n=12)	Експериментальна група №1 (n=12)	Контрольна група №2 (n=12)	Експериментальна група №2 (n=12)
Сироватка крові				
ІЛ-6 (пг/мл)	16,36 \pm 1,51	33,50 \pm 2,15 $p_1 < 0,001$	18,45 \pm 1,37	23,50 \pm 1,43 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,01$

Примітка. p_1 - різниця достовірна в порівнянні з контрольними тваринами; p_2 - різниця достовірна в порівнянні з ураженими тваринами

Таблиця 3

Рівень ІЛ-8 у щурів з модельованим гепатопульмональним синдромом (M \pm m)

Дослідна група	Контрольна група №1 (n=12)	Експериментальна група №1 (n=12)	Контрольна група №2 (n=12)	Експериментальна група №2 (n=12)
Сироватка крові				
ІЛ-8 (пг/мл)	9,07 \pm 1,35	36,50 \pm 3,16 $p_1 < 0,001$	10,21 \pm 1,53	26,83 \pm 2,06 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$

Примітка. p_1 - різниця достовірна в порівнянні з контрольними тваринами; p_2 - різниця достовірна у порівнянні з ураженими тваринами.

Таблиця 4

Рівень ІЛ-10 у щурів з модельованим гепатопульмональним синдромом (M \pm m)

Дослідна група	Контрольна група №1 (n=12)	Експериментальна група №1 (n=12)	Контрольна група №2 (n=12)	Експериментальна група №2 (n=12)
Сироватка крові				
ІЛ-10 (пг/мл)	14,02 \pm 1,36	8,13 \pm 0,68 $p_1 < 0,01$	12,45 \pm 1,37	8,58 \pm 0,72 $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$

Примітка. p_1 - різниця достовірна в порівнянні з контрольними тваринами; p_2 - різниця достовірна в порівнянні з ураженими тваринами

Таблиця 5

Співвідношення ІЛ-1 β /ІЛ-10 у щурів із модельованим гепатопульмональним синдромом (M \pm m)

Дослідна група	Контрольна група №1 (n=12)	Експериментальна група №1 (n=12)	Контрольна група №2 (n=12)	Експериментальна група №2 (n=12)
Сироватка крові				
ІЛ-1 β /ІЛ-10	0,521 \pm 0,055	1,226 \pm 0,262 $p_1 < 0,05$	0,575 \pm 0,082	1,390 \pm 0,184 $p_1 < 0,002$ $p_2 > 0,05$

Примітка. p_1 - різниця достовірна в порівнянні з контрольними тваринами; p_2 - різниця достовірна у порівнянні з ураженими тваринами

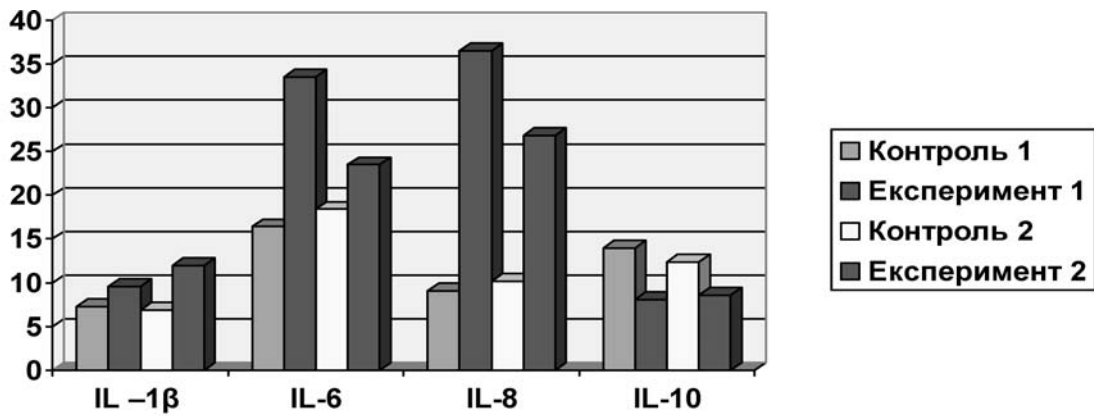


Рис.1. Зміни вмісту прозапальних та протизапальних цитокінів у сироватці крові щурів із модельованим гепатопульмональним синдромом

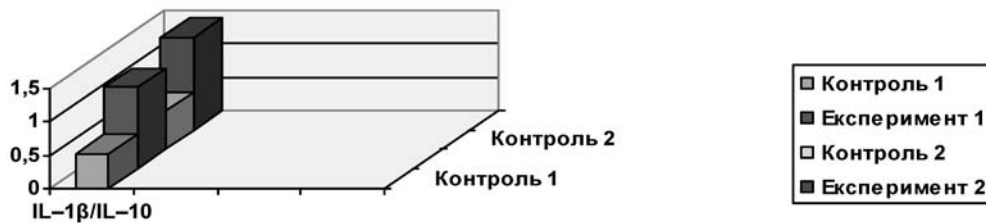


Рис. 2. Зміни співвідношення IL-1β/IL-10 у сироватці крові щурів із модельованим гепатопульмональним синдромом

медіатор пригнічує ефекторні функції макрофагів, Т-лімфоцитів, НК-клітин, і ці інгібіторні ефекти пов'язані з блокадою синтезу цитокінів [1].

Наші дослідження показали, що рівень IL-10 у щурів на 31-шу добу після перев'язки загальної жовчєвивідної протоки в сироватці крові достовірно зменшився в 1,7 раза ($p < 0,01$) порівняно з тваринами контрольної групи № 1 (табл. 4).

У щурів із тетрахлорметан-індукованим цирозом печінки рівень IL-10 у сироватці крові також достовірно зменшився в 1,4 раза ($p < 0,05$) порівняно із тваринами контрольної групи № 2. При порівнянні рівня IL-10 в сироватці крові тварин обох експериментальних груп нами не виявлено між ними достовірної різниці ($p > 0,05$). Протизапальні цитокіни відіграють вагомую роль у регенерації печінки, тому пригнічення останніх може негативно позначитися на відновленні печінкової тканини [18].

Отже, результати нашого дослідження свідчать про різноспрямовану реакцію прозапальних і протизапальних цитокінів у щурів з обома моделями ГПС (рис. 1). Такий дисбаланс цитокінового профілю може зумовлювати порушення активації і диференціації імункомпетентних клітин, а звідси і розвиток імунопатологічних реакцій, патології гомеостазу і прямого пошкоджуючого ефекту цитокінів [7].

Величина співвідношення у крові цитокінів із прозапальною та протизапальною активністю (IL-1β / IL-

10) у щурів на 31-шу добу після перев'язки загальної жовчєвивідної протоки в сироватці крові вірогідно збільшилася у 2,3 раза ($p < 0,05$) порівняно з тваринами контрольної групи №1 (табл. 5).

У щурів з тетрахлорметан-індукованим цирозом печінки співвідношення IL-1β / IL-10 в сироватці крові також достовірно збільшилося у 2,4 раза ($p < 0,002$) порівняно з тваринами контрольної групи № 2. При порівнянні співвідношення IL-1b / IL-10 в сироватці крові тварин обох експериментальних груп нами не виявлено між ними достовірної різниці ($p > 0,05$) (рис. 2).

Висновки

У щурів із модельованим гепатопульмональним синдромом спостерігається гіперпродукція прозапальних IL-1β, IL-6 та IL-8 на тлі зниження продукції протизапального IL-10, що може відігравати важливу роль в ініціації ГПС внаслідок активації клітин макрофагальної системи та запуску метаболічних каскадних реакцій.

Перспективи подальших досліджень

У наступних дослідженнях планується вивчити зміни про- та протизапальних цитокінів у бронхоальвеолярному змиві щурів із модельованим гепатопульмональним синдромом та порівняти з аналогічними показниками в сироватці крові з метою визначення основних маркерів регіонарної (легеневої) продукції цитокінів.

Література. 1. Демкович А. С. Роль цитокинів у механізмах розвитку запальних процесів одонтогенного походження / А. С. Демкович // Мед. хімія – 2012. – №1 – С. 121 – 125. 2. Зяблов Е. В. Закономерности изменений цитокинового статуса у больных фолликулярной и папиллярной формами рака щитовидной железы в динамике распространения неоплазии / Зяблов Е. В., Н. П. Чеснокова, В. Ю. Барсуков // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 5 – С. 62 – 67. 3. Ивашкин В. Т. Система цитокинов у больных хроническими диффузными заболеваниями печени / В. Т. Ивашкин, С. Н. Маммаев, Е. А. Лукина, Ю. О. Шульпекова [и др.] – 2001. – №1. – С. 46 – 49. 4. Кельцев В. А. Взаимосвязь цитокинового профиля и цитолиза у детей с хроническим вирусным гепатитом В / В. А. Кельцев, О. В. Чурбакова // Саратовский научно-медицинский ж. – 2011. – Т. 7, № 2. – С. 461 – 465. 5. Криницька І. Я. Показники перекисного окиснення ліпідів у шурів за умови експериментального гепатопульмонального синдрому / І. Я. Криницька // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2011. – №1. – С. 66 – 70. 6. Криницька І. Я. Роль системи фактора некрозу пухлин-альфа у розвитку експериментального гепатопульмонального синдрому / І. Я. Криницька, О. З. Яремчук // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2012. – №2. – С. 28 – 34. 7. Левитан Б. Н. Цитокиновый профиль сыворотки крови при циррозах печени / Б. Н. Левитан, А. В. Астатин, С. С. Афанасьев, Г. Б. Левитан // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. – 2003. – №5. – С. 151. 8. Сидоренко Ю. В. Цитокиновый профиль крови у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, сполучене з неалкогольним стеатогепатитом, на тлі туберкульозу легень / Ю. В. Сидоренко // Укр. мед. альманах. – 2008. – Т. 11, № 6. – С. 139 – 142. 9. Стасенко А. А. Вміст цитокинів у хворих з гнійними ускладненнями після операцій на жовчаних протоках / А. А. Стасенко // Клінічна та експерим. патол. – 2009. – Т. 8, № 2. – С. 68 – 71. 10. Чернушенко Е. Ф. Цитокиновая регуляция и развитие вторичных иммунодефицитных состояний при туберкулезе легких (научный доклад на заседании Ученого совета ДУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии имени Ф. Г. Яновского АМН Украины» 16.06.2009 г.) [Электронный ресурс] / Е. Ф. Чернушенко, Л. П. Кадан, О. Р. Панасюкова, В. Н. Петушкіна, Л. М. Цыганкова // Научные доклады – Режим доступа <http://www.ifp.kiev.ua/doc/staff/pdf09-2.pdf> 11. Шульпекова Ю. О. Гепатопульмональный синдром: патологическая физиология, клиническое течение, диагностика и лечение / Ю. О. Шульпекова, И. А. Соколина // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол. – 2006. – №4. – С. 16 – 21. 12. Щокіна К. Г. Зміни вмісту інтерлейкіну-1 під впливом рекомбінантного рецепторного антагоністу при ішемічному та алкогольному ураженні головного мозку / К. Г. Щокіна, С. Ю. Штриголь, С. М. Дрогвоз, Т. В. Горбач, О. А. Ходаківський // Клінічна фармація. – 2011. – Т. 15, № 3. – С. 39 – 43. 13. Aydin M. Relationship between interleukin-8 and the oxidant-antioxidant system in end-stage renal failure patients / M. Aydin, E. Ozkok, O. Ozturk [et al.] // Exp. Clin. Transplant. – 2007. – Vol. 5, N 1 – P. 610 – 613. 14. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Council of Europe. Strasbourg. – 1986. – № 123. – 52 p. 15. Fallon M. B. Common bile duct ligation in the rat: a model of intrapulmonary vasodilatation and hepatopulmonary syndrome / M. B. Fallon, G. A. Abrams, J. W. McGrath [et al.] // Am. J. Physiol. – 1997. – Vol. 272. – P. 779 – 784. 16. Fluckiger M. Vorkommen von trommelschagel – formigen FINDERPHALANGEN ohne chronische Veränderungen an der Lungen oder am Herzen / M. Fluckiger // Wien Med wochenschr. – 1884. – Vol. 34. – P. 1457 – 1461. 17. Gehring S. Kupffer cells abrogate cholestatic liver injury in mice / S. Gehring, E. M. Dickson, M. E. San Martin et al. // Gastroenterology. – 2006. – Vol. 130, N3. – P. 810 – 822. 18. Gleeson D. Cytokine gene polymorphisms in heavy drinkers with and without decompensated liver disease: a case-control study / D. Gleeson, M. P. Bradley, J. Jones [et al.] // American Journal of Gastroenterology. – 2008. – Vol. 103. – P. 3039 – 3046. 19. Hack C. Interleukine – 8 in sepsis: relation to shock and inflammatory mediators / C. Hack // Infect. Immun. – 1992. – Vol. 60. – P. 2835 – 2842. 20. Kennedy T. C. Exercise-aggravated hypoxemia and orthodoxy in cirrhosis / T. C. Kennedy, R. J. Knudson // Chest. – 1977. – Vol. 72. – P. 305 – 309. 21. Lakshminarayanan, V. H₂O₂ and tumor

necrosis factor-alpha induce differential binding of the redox-responsive transcription factors AP-1 and NFkappaB to the interleukin-8 promoter in endothelial and epithelial cells / V. Lakshminarayanan, E. A. Drab-Weiss, K. A. Roebuck // J. Biol. Chem. – 1998. – Vol. 273, N 49. – P. 32670 – 32678. 22. Zhang Hui-Ying Multiple pathogenic factor-induced complications of cirrhosis in rats: A new model of hepatopulmonary syndrome with intestinal endotoxemia / Hui-Ying Zhang, De-Wu Han, Zhong-Fu Zhao, Ming-She Liu, Yan-Jun Wu, Xian-Ming Chen, Cheng Ji // World J. Gastroenterology. – 2007. – Vol. 13 (25). – P. 3500 – 3507.

ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ СЫВОРОТКИ КРОВИ КРЫС С МОДЕЛИРУЕМЫМ ГЕПАТОПУЛЬМОНАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ

И. Я. Криницькая, И. Н. Клищ, М. И. Кулицкая

Резюме. Исследовано влияние двух экспериментальных моделей гепатопульмонального синдрома на цитокиновый профиль сыворотки крови 60 белых нелинейных крыс-самцов. Установлено, что у крыс обеих экспериментальных групп наблюдается достоверное увеличение содержания провоспалительных (IL-1β, IL-6, IL-8) на фоне снижения содержания противовоспалительных цитокинов (IL-10). Такая разнонаправленная реакция провоспалительных и противовоспалительных цитокинов может играть важную роль в инициации гепатопульмонального синдрома вследствие активации клеток макрофагальной системы и запуска метаболитических каскадных реакций.

Ключевые слова: цитокины, гепатопульмональный синдром, патогенез

UDC 616.36/616.24-008.6-06:612.235]-092.9

THE FEATURES OF BLOOD SERUM CYTOKINE PROFILE IN RATS WITH MODELED HEPATOPULMONARY SYNDROME

I. I. Krynytska, I. M. Klishch, M. I. Kulitska

Objective: to determine the content of pro- and anti-inflammatory interleukines in blood serum of rats with modeled hepatopulmonary syndrome.

Materials and methods. The experiments were performed on 60 nonlinear mature rats with two experimental models of hepatopulmonary syndrome.

Results and discussion. The influence of two experimental models of hepatopulmonary syndrome on cytokine profile of blood serum in rats has been studied. It was determined, that significant increase of pro-inflammatory interleukines (IL-1β, IL-6, IL-8) content and decrease the anti-inflammatory interleukines (IL-10) content was observed in animals of both experimental groups.

Conclusions. Multidirectional reaction of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines was observed in rats with modeled hepatopulmonary syndrome. It may play an important role in the initiation of hepatopulmonary syndrome due to the activation of cells of macrophagal system and start of the cascade of metabolic reactions.

Key words: cytokines, hepatopulmonary syndrome, pathogenesis

I. Ya. Horbachevsky Ternopil State Medical University

cell phone: 0964790616

e-mail: innakri@yahoo.com

Clin. and experim. pathol. - 2012. - Vol. 11, №4 (40). - P. 82-86.

Надійшла до редакції 07.02.2012

Рецензент – проф. О. І. Федів

© І. Я. Криницька, І. М. Клищ, М. І. Кулицка, 2012

УДК 577.352;612.12-088.331.1

С. Е. ЛозинськийВінницький національний медичний
університет ім. М.І.Пирогова**ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ
АДЕКВАТНОСТІ МАСИ ЛІВОГО
ШЛУНОЧКА У ХВОРИХ НА
ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ****Ключові слова:** гіпертензивне
серце, адекватність маси лівого
шлуночка, додатковий ризик**Резюме.** Було обстежено 1238 нормотензивних та гіпертензивних осіб чоловічої та жіночої статі, які не мали інших причин розвитку ремоделювання серця, крім підвищеного артеріального тиску (АТ). Всім їм проводили ехокардіографію та вимірювання АТ, на основі чого розраховувався показник адекватності маси міокарда лівого шлуночка рівню офісного АТ. Крім того, у 132 хворих був досліджений спадковий гіпертензивний анамнез та ретроспективно встановлені відомості щодо виникнення інфаркту міокарда, інсульту або транзиторної ішемічної атаки та фібриляції передсердь впродовж приблизно 5 років (медіана 59,0 міс.). Було встановлено, що неадекватність маси лівого шлуночка асоціювалася з обтяженим гіпертензивним анамнезом і збільшувала у 4,7 рази ризик інфаркту міокарда, особливо серед хворих на АГ без ознак гіпертрофії лівого шлуночка.**Вступ**

Гіпертензивне серце – це комплекс змін, що відбуваються в серці хворих з артеріальною гіпертензією (АГ). Дослідження останніх років дозволяють відійти від сталого уявлення, що формування гіпертензивного серця і, в тому числі, гіпертрофії лівого шлуночка, – жорстко залежить від рівня АГ, оскільки були отримані докази відносно незалежного формування цих кількісних ознак фенотипу гіпертонічної хвороби. Зокрема, встановлено, що у тварин з генетично детермінованою АГ ремоделювання серця і судин може випереджати виникнення АГ. Пізніше були отримані підтвердження можливості такого розвитку подій у людей. DeSimone G. et al. [1991] показали, що маса ЛШ може бути предиктором виникнення АГ [1], а японські дослідники, обстежуючи нормотензивних чоловіків виявили, що зростання маси міокарда на $20\text{г}/\text{м}^2$ асоціюється зі зростанням САТ – на 5 мм рт.ст., а ДАТ – на 4 мм рт.ст. впродовж наступних 6-8 років [2]. Це пояснює, чому в осіб з приблизно однаковим рівнем АТ та іншими обставинами формування АГ відмічається значна різниця у масі міокарда лівого шлуночка. З іншого боку, існування зв'язку між рівнем АТ та масою міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) доведено у численних дослідженнях і не викликає сумніву. На лінії дотику цих протиріч виникла гіпотеза про існування оптимального співвідношення між рівнем АТ та масою міокарда, необхідного для забезпечення метаболі-

чних потреб організму. Таке співвідношення у літературі отримало назву адекватної маси лівого шлуночка (appropriate left ventricular mass). Відповідно, порушення цього балансу є несприятливим явищем і тягне за собою зростання серцево-судинного ризику. Ця гіпотеза є розвиненням більш ранньої концепції – концепції гіпертрофії міокарда. Як відомо, гіпертрофія визначається при самих різноманітних станах: вадах серця, захворюваннях міокарда коронарогенної та некоронарогенної природи. Наявність гіпертрофії визначають за критеріями, які не залежать від причини, що спонукала її виникнення. При цьому відправною точкою є так звана нормальна маса міокарда, яку встановлюють виходячи з результатів обстеження клінічно здорових осіб. На відміну від цього, поняття маси міокарда лівого шлуночка, адекватної певному гемодинамічному навантаженню, в осіб без інших можливих причин її збільшення, більш точно встановлює лінію розподілу норми і патології. Практична розробка цієї ідеї привела до створення рівнянь регресії, здатних прогнозувати належні значення маси міокарда відповідно до певного рівня АТ та ударного об'єму (УО). Але відсутність однозначного прямого зв'язку між цими величинами, на що вказувалось вище, не дозволяє побудувати універсальне рівняння, яке було-б у нагоді у будь-якій популяції. Тому розробка подібних алгоритмів триває по сьогоднішній день. Нами також було проведено дослідження, метою якого було

підвищення точності прогнозу. Основою для нього стало раніше проведене нами [3] дослідження, в ході якого було встановлено досить сильну кореляцію між комбінацією показників систолічного артеріального тиску (САТ) та кінцево-діастолічного розміру (КДР) з одного боку та масою міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) з іншого. Окрім того, ми базувалися на існуючих даних літератури, що вказують на практичну цінність такої кореляції. Зокрема, опубліковані у 2002 році результати дослідження MAVI показали, що неадекватність ММЛШ, встановлена згідно оригінальної формули, була більшим фактором ризику, ніж традиційно визначена гіпотрофія лівого шлуночка (ГЛШ). Дизайн дослідження MAVI відповідав усім сучасним методологічним вимогам: це було багатоцентрове, проспективне дослідження, з контролем досягнення основних точок впродовж 35 місяців, із централізованим аналізом даних і виконане в репрезентативній вибірці (1019 осіб). Тому ми вирішили, що його результати можна спробувати екстраполювати на нашу вибірку. Проте, розрахунок адекватності ММЛШ за згаданим методом досить складний порівняно із запропонованим нами. Крім того, дослідження MAVI виконувалося в іншій популяції. Тому було висунуто гіпотезу, що запропонований нами алгоритм має діагностичну цінність, не нижчу, ніж алгоритм, використаний у дослідженні MAVI. У випадку підтвердження цієї гіпотези відкривається можливість оптимізації проспективної оцінки ризику гіпертензії. Для перевірки цієї гіпотези ми одночасно розраховували показники адекватності обома методами, а потім порівнювали отримані результати. На відміну від згаданого вище дослідження ми включали не тільки гіпертензивних, але й нормотензивних осіб, що дозволяє запропонований нами алгоритм зробити більш універсальним.

Мета дослідження

Оцінити прогностичну цінність показника адекватності маси міокарда лівого шлуночка рівню АТ.

Матеріал і методи

Для виконання поставлених задач було проведене комплексне обстеження 1238 нормотензивних та гіпертензивних осіб чоловічої та жіночої статі, які впродовж 2011 року зверталися до нашої клініки для проведення ЕхоКГ. У осіб з ремоделюванням серця не було для цього інших причин, крім підвищеного АТ. Тобто, не включалися особи з вродженими та набутими вадами серця, міокардитом, кардіопатіями, зниженням

ФВ<50%. Всім їм проводили вимірювання зросту, маси тіла та офісного АТ. Під час ЕхоКГ визначали масу міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) за формулою ASE і розраховували індекс ММЛШ як відношення ММЛШ до поверхні тіла.

Обговорення результатів дослідження

Проведене нами в минулому дослідження показало, що серед хворих на ГХ існує залежність, встановлена за кореляцією Пірсона ($r=0,55$; $p<0,001$), між комбінованим показником – добутком САТ×КДР/100 та ММЛШ [3]. Перевірка цієї залежності на теперішніх даних показала схожий результат. Виявилось, що як у всіх обстежених у цілому, так і окремо в групі хворих з АГ залежність іММЛШ від добутку САТ і КДР була вірогідною та досить сильною, в той час, як з іншими чинниками, які можуть впливати на ММЛШ, такими як вік, зріст, САТ, ДАТ, КДР, - рівні кореляції були набагато нижчими (табл. 1).

Таблиця 1

Результати кореляційного аналізу Пірсона іММЛШ та кандидатних факторів серед всіх обстежених основної та контрольної груп

Показник	R	p
Вік	0,14	<0,001
Зріст	-0,03	=0,38
Маса тіла	-0,03	=0,30
САТ	-0,48	=0,03
ДАТ	0,11	=0,002
КДР	0,05	=0,72
САТ×КДР	0,58	=0,002

Примітка. p - вірогідність коефіцієнта кореляції Пірсона

Оскільки перевірка даних на нормальність розподілення за методами Колмогорова-Смірнова, Лілієфорса та Уїлка не виявила відхилень від нормального закону, не було перешкод для проведення кореляційного аналізу Пірсона.

Отримані результати дозволили нам виключити всі інші фактори, крім САТ×КДР із кореляційного аналізу і отримати наступне рівняння регресії:

$iММЛШ = 1,18 (КДР \times САТ) / 100 + 16,5 (г/м^2)$, де КДР – кінцевий діастолічний розмір, мм. САТ – офісний систолічний артеріальний тиск, мм рт.ст.

Ця математична модель мала високий рівень вірогідності ($p<0,001$) в цілому, а також за рівнями вірогідності коефіцієнта регресії та вільного члена регресії (в обох випадках $p<0,001$). Розподілення залишків відповідало нормальному закону, що вказувало на виконання умов використання методу [5].

Таблиця 2

Основні показники груп з адекватним та неадекватним іММЛШ

Показник	Адекватний іММЛШ (SD), n=51	Неадекватний іММЛШ (SD), n=81	p (за крит. Стьюдента)
Вік, р.	48,6 (8,5)	49,7 (8,6)	>0,05
Початок АГ, р.	35,2 (12,4)	37,8 (11,7)	>0,05
Стаж АГ, р.	13,6 (9,3)	12,3 (9,0)	>0,05
САТ, мм рт.ст.	171 (35)	150 (26)	0,0006
ДАТ, мм рт.ст.	94 (15)	88 (16)	0,04
ІМТ, кг/м ²	31,6 (3,8)	31,3 (4,7)	>0,05

Таблиця 3

Виникнення основних подій у групах з адекватним та неадекватним іММЛШ

Подія		Адекв. іММЛШ (n=50)	Неадекв. іММЛШ (n=79)	ВШ	χ^2 p
ІМ	Так	2	13	4,70	=0,03
	Ні	48	66		
ГПМК/ТІА	Так	11	26	1,74	=0,23
	Ні	39	53		
ФП	Так	15	20	0,72	=0,28
	Ні	33	61		

Примітка. ІМ – інфаркт міокарда; ГПМК – гостре порушення мозкового кровоотуку; ТІА – транзиторна ішемічна атака; ФП – фібриляція передсердь; ВШ – відношення шансів; χ^2 p – вірогідність за критерієм χ^2 .

Таблиця 4

Частоти адекватного та неадекватного іММЛШ серед хворих з різним варіантом обтяженого анамнезу

Варіант обтяж. анамнезу		Адекв. іММЛШ n=50	Неадекв. іММЛШ n=79	ВШ	χ^2 p
Батько	Так	9	18	1,64	=0,04
	Ні	46	56		
Мати	Так	20	45	2,11	=0,04
	Ні	31	33		
Брат/сестра	Так	15	26	1,43	=0,60
	Ні	35	53		

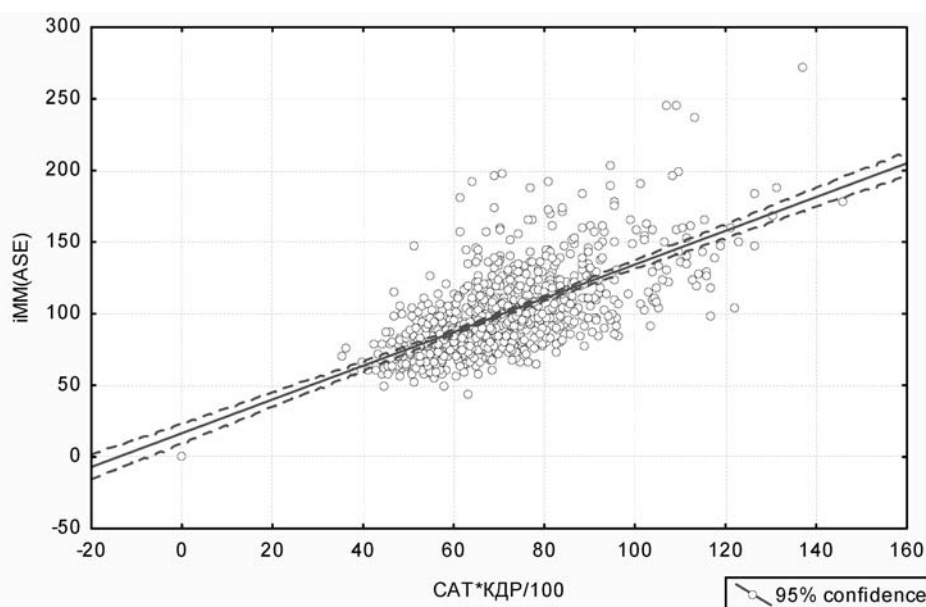


Рис. 1. Графік кореляції між комбінацією САТ*КДР/100 та іММЛШ ІММ (ФІ) = $166566 + 1,1777 \cdot \text{САТ} \cdot \text{КДР} / 100$ Correlation: $r = .64956$

Нами були розраховані межі норми цього показника, виходячи з 95% довірчого інтервалу, отриманого при визначенні співвідношення фактичної величини іММЛШ та належної (іММЛШ/іММЛШналеж.) у групі контролю. У результаті встановили, що неадекватним є іММЛШ, який більш ніж на 41% перевищує належне значення цього показника.

Наступним кроком стало проведення аналогічного дослідження окремо серед гіпертензивних осіб (основна група) та нормотензивних (група контролю). При цьому було встановлено, що в обох групах коефіцієнти кореляції були вірогідними ($p < 0,001$) та приблизно однаковими за значеннями: у групі контролю – $r = 0,59$, а в основній групі – $r = 0,57$. Виходячи з цього, можна зробити висновок, що між запропонованим показником САТЧДАТ/100 є помірна кореляція з іММЛШ як серед нормотензивних, так і серед гіпертензивних осіб, а, отже, ця величина є загальним популяційним індикатором функціонально потрібної (адекватної) маси міокарду лівого шлуночка.

Щоб зробити висновок про практичну цінність величини САТхДАТ/100 у відношенні ГЛШ вона повинна була мати не нижчий рівень кореляції з МЛШ, ніж використаний у дослідженні MAVI і визнаний інформативним критерій, який розраховувався за формулою [4]:

$$\text{МЛШп} = 55,37 + 6,64 \times \text{зріст (м)}^{2,7} + 0,64 \text{ УР} - 18,07 - 18,07 \times \text{стать (г)},$$
 де МЛШп – прогнозована МЛШ, УР – ударна робота, яка вираховується за формулою: $\text{УР} = \text{САТЧУОЧ} \cdot 0,0144$, а стать дорівнює 1 – для чоловіків та 2 – для жінок.

У результаті кореляційного аналізу, аналогічного тому, що був проведений раніше для величини САТЧДАТ/100, було встановлено, що МЛШп корелює з фактичним іММЛШ приблизно так само, як і запропонований нами показник: $r = 0,59$; $p < 0,001$. Це дозволяє вважати, що в оцінці, зробленій обома методами, немає принципової відмінності. Додатковим підтвердженням коректності такого висновку є те, що між результатами обох методик існує високий рівень кореляції ($r = 0,79$; $p < 0,001$).

На основі викладеного вище можна зробити висновок, що нами отримані непрямі докази прогностичної інформативності величини САТЧДАТ/100 для популяції в цілому, у т.ч., для хворих на ГХ. Разом із тим, варто зазначити, що лише оцінка кінцевих точок, таких як летальність та виникнення серцево-судинних ускладнень може повною мірою визначити прогностичну цінність цього критерію. Тому наступним кроком став аналіз впливу показника адекватності іММЛШ на кінцеві точки. Для цього були проаналізовані

дані 132 осіб, які спостерігалися впродовж приблизно 5 років (медіана терміну спостереження 59,0 міс.). При цьому намагалися встановити прогностичну роль адекватності іММЛШ у виникненні таких кінцевих точок, як інсульт або ТІА, інфаркт міокарда та фібриляція передсердь. Оскільки аналіз інформації проводився ретроспективно, ми не мали можливості оцінити виживаність/смертність хворих, проте такий дизайн мінімізував суб'єктивну роль дослідника у формуванні кінцевого результату.

У результаті розрахунку за наведеною вище формулою, адекватний іММЛШ спостерігали в 51 хворого, а неадекватний – у 81. Це дозволило сформувати 2 підгрупи з метою порівняння частот певних подій та обставин перебігу захворювання.

За показниками віку появи АГ, стажу гіпертензії, середнього віку обстежених та ІМТ відмінностей встановлено не було, хоча показники САТ та ДАТ були вірогідно вищими (за критерієм Стьюдента) у групі з адекватним іММЛШ. Далі проаналізували частоту виникнення основних несприятливих подій у кожній з груп (табл.3). Оскільки 3 хворих не могли дати відповіді на питання стосовно спадковості, сформовані групи налічували 129 осіб (50 – з адекватним та 79 з неадекватним іММЛШ).

Видно, що неадекватний іММЛШ суттєво збільшував ризик інфаркту міокарда (майже у 5 разів), але невірогідно впливав на виникнення інсульту чи фібриляції передсердь. Цікаво, що 7 випадків інфарктів виникло серед хворих, в яких ГЛШ звичайним способом не визначалась, але у всіх цих пацієнтів відзначалась неадекватність іММЛШ. Тобто, прогностична цінність неадекватності іММЛШ у відношенні виникнення ІМ особлива велика серед гіпертензивних пацієнтів без ознак ГЛШ. У відношенні ГПМК та ФП подібного прогностичного значення не виявлено. Таким чином, нами встановлене додаткове прогностичне значення показника адекватності іММЛШ по відношенню до розвинення ІМ, особливо в категорії хворих на АГ без ознак ГЛШ.

Оскільки можна припустити, що співвідношення МЛШ та АТ знаходиться під генетичним контролем, було зроблено спробу визначити частоту виявлення адекватного та неадекватного іММЛШ серед хворих із найбільш поширеними варіантами обтяженого спадкового анамнезу: по лінії батька, по лінії матері та по лінії сібсів. У табл. 4 представлені результати такого дослідження.

Висновок

Обтяжений по лінії батька чи матері гіпертензивний анамнез збільшує ймовірність неадекват-

ного іММЛШ, відповідно, в 1,64 та 2,11 раза. Наявність же обох гіпертензивних батьків сприяє сумарній ризику неадекватної іММЛШ. Це підтверджує той факт, що серед 17 хворих, обидва батьки яких мали АГ, у 12 був неадекватний іММЛШ. Отже, ми отримали певні докази того, що неадекватність іММЛШ є спадково зумовленим маркером негативного прогнозу ГХ щодо інфаркту міокарда. Розрахунок показника неадекватного іММЛШ дозволяє виділити додаткову групу підвищеного ризику виникнення інфаркту міокарда серед осіб з АГ, які не мають ГЛШ згідно існуючих нині стандартів. Крім того, наявність неадекватного іММЛШ часто вказує на обтяжений гіпертензивний анамнез.

Перспективи подальших досліджень

Будуть продовжені пошуки в запропонованому напрямку.

Література. 1. Echocardiographic left ventricular mass and electrolyte intake predict arterial hypertension / G. De Simone, R. B. Devereux, M. J. Poman et al. // *Ann. Intern. Med.* - 1991. - Vol. 114. - P. 202-209. 2. Left ventricular mass and subsequent blood pressure changes among middle-aged men in rural and urban Japanese populations / Iso H., Kiyama M., Doi M. [et al.] // *Circulation*. - 1994. - Vol. 89. - N4. - P. 1717-1724. 3. Лозинський С.Е. Дослідження взаємозв'язків артеріального тиску, росту, маси тіла та параметрів ехографічної кардіометрії у здорових осіб та хворих на гіпертонічну хворобу / С.Е. Лозинський, В.М. Жебель // *Український терапевтичний журнал*. - 2006. - №2. - С. 27-29. 4. De Simone G. On behalf of the MAVI investigators Prognosis of inappropriate left ventricular mass in hypertension. The MAVI study / G. De Simone, P. Verdecchia, S. Pede [et al.] // *Hypertension*. - 2002. - Vol. 40. - P. 470-476. 5. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica / О.Ю. Реброва // М.: МедиаСфера. - 2006. - С. 219 (312с.).

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АДЕКВАТНОСТИ МАССЫ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

С.Э. Лозинский

Резюме. Было обследовано 1238 нормотензивных и гипертонических лиц мужского и женского пола, которые не имели иных причин ремоделирования сердца, кроме арте-

риального давления АД. Всем им проводили эхокардиографию и измеряли АД, на основе чего рассчитывался показатель адекватности массы миокарда левого желудочка уровню офисного АД. Кроме того, у 132 больных был исследован наследственный гипертонический анамнез и ретроспективно установлены сведения относительно возникновения инфаркта миокарда, инсульта или транзиторной ишемической атаки и фибрилляции предсердий в течение примерно 5 лет (медиана 59,0 мес.). Было установлено, что неадекватность массы левого желудочка ассоциировалась с отягощенным гипертоническим анамнезом и увеличивала в 4,7 раза риск инфаркта миокарда, особенно среди больных АГ без признаков определенной традиционным способом гипертрофии левого желудочка.

Ключевые слова: гипертоническое сердце, адекватность массы левого желудочка, дополнительный риск

UDC 577.352;612.12-088.331.1

THE PROGNOSTIC MEANING OF THE APPROPRIATENESS OF THE LEFT VENTRICULAR MASS IN PATIENTS WITH HYPERTENSION

S. Ye. Lozinsky

Abstract. 1238 normotensive and hypertensive males and females, who had no hemodynamic causes of cardiac remodeling, except the blood pressure level, were examined. All patients underwent echocardiography and measurement of blood pressure that were used to estimate the appropriateness of the left ventricular mass to level of office BP. Besides, the hypertensive history and retrospectively established information of the incidence of myocardial infarction, stroke or transient ischemic attack, or atrial fibrillation during about 5 years (median 59.0 months) were studied in 132 patients. It was found that the inappropriateness of the left ventricular mass was associated with a hypertensive history and increased risk of myocardial infarction by 4.7 times, especially in hypertensive patients without evidence of the left ventricular hypertrophy, established by traditional way.

Keywords: hypertensive heart, appropriateness of left ventricular mass, additional risk

Vinnitsa National Medical University named after M.Y. Pirogov

Адреса: пр. Космонавтів, 50, кв.57, м.Вінниця, 21027

Телефон: +380963634226

e-mail: lozserg1@gmail.com

Clin. and experim. pathol. - 2012. - Vol. 11, №4 (40). - P. 87-91.

Надійшла до редакції 07.02.2012

Рецензент – проф. Т. О. Ілашук

© С. Е. Лозинський, 2012

УДК 614,2:616-084(-22)

I.В. НавчукБуковинський державний медичний
університет, м. Чернівці**ВИЗНАЧЕННЯ ЗВ'ЯЗКУ МІЖ
ПОКАЗНИКАМИ ЗАХВОРЮВАНОСТІ
Й СМЕРТНОСТІ ВІД ХВОРОБ СИСТЕМИ
КРОВООБІГУ В СІЛЬСЬКОГО НАСЕЛЕННЯ**

Ключові слова: хвороби системи кровообігу, сільське населення, захворюваність, поширеність, смертність.

Резюме. Вивчено і проаналізовано зв'язок між показниками захворюваності на хвороби системи кровообігу, їх поширеності та смертності від них серед сільського населення. Виявлено прямий кореляційний зв'язок середньої сили між рівнями захворюваності на ці недуги і часткою сільського населення, що свідчить про низький рівень якості життя на селі. Доведено, що рівень смертності дорослого та працездатного сільського населення від гострого інфаркту міокарда й інсульту є високим, якщо високими є показники їх поширеності і захворюваності на них.

Вступ

Хвороби системи кровообігу (ХСК) і сьогодні є однією із найбільших медико-соціальних проблем. Вони – провідна причина смерті населення як в нашій державі, так і в економічно розвинених країнах. Проте, на відміну від більшості з них, де впродовж останніх десятиліть спостерігається стійка сприятлива динаміка показників здоров'я, асоційованих з цією патологією, в Україні за минулі 25 років поширеність хвороб системи кровообігу (ХСК) зросла втричі, а рівень смертності від них – майже наполовину [1, 2, 3, 4].

Позитивну динаміку показників смертності від ХСК серед населення економічно розвинених країн більшість дослідників пов'язують із зменшенням частоти впливу основних чинників ризику: куріння, загального холестерину й артеріальної гіпертензії (АГ), - що є результатом довготривалих профілактичних громадських програм, а також результатом впровадження в медичну практику сучасних методів діагностики та лікування. В Україні ж спостерігається значне поширення основних факторів ризику ХСК, яке посилюється загальним складним соціально-економічним становищем, зниженням рівня життя населення і доступності медичної допомоги, зростанням соціально-психологічного дистресу, а також недостатнім фінансуванням системи охорони здоров'я, що не дає можливості повноцінно реалізувати державні програми боротьби із ХСК та отримати бажані результати [5, 6, 7].

Основними особливостями хвороб системи кровообігу в Україні є: зростання рівня смертності від них порівняно з країнами європейського регіону; північно-східний вектор поширеності цих патологій; вищий рівень смертності від ХСК

© I.В. Навчук, 2012

серед сільського населення (СН) і швидкі темпи його зростання; „помолодшання” контингентів хворих; провідна роль цих хвороб в інвалідизації населення; значний рівень захворюваності на них, особливо із тимчасовою втратою працездатності, насамперед у чоловіків працездатного віку [1, 2, 3].

Боротьба з ХСК, насамперед, з артеріальною гіпертензією, найбільш ефективна, а в деяких випадках єдиною можливою лише у профілактичній площині [3, 4, 6].

Мета дослідження

Вивчити і проаналізувати зв'язок між показниками захворюваності на хвороби системи кровообігу, їх поширеності та смертності від них дорослого і працездатного сільського населення.

Матеріал і методи

Для аналізу застосовано статистичний, математичний та аналітичний методи дослідження. Крім того, було використано дані офіційної статистики про захворюваність на хвороби системи кровообігу та смертність дорослого і працездатного сільського населення України від них. Зв'язок між досліджуваними параметрами розраховувався за допомогою коефіцієнта кореляції (r).

Обговорення результатів дослідження

У нашій роботі ми досліджували причинно-наслідковий зв'язок між показниками захворюваності на ХСК і низкою інших показників (характеристик окремих вибірок), зокрема, між часткою СН у досліджуваній вибірці та рівнем смертності від ХСК його дорослих і, окремо, працездатних осіб.

Таблиця 1

Зв'язок між захворюваністю на ХСК, їх поширеністю й смертністю від них і часткою сільського населення

Показники	Коефіцієнт кореляції (r)	Рівень значущості (p)
Поширеність	0,01	> 0,05
Захворюваність	0,45	< 0,05
Смертність	0,04	> 0,05

Таблиця 2

Зв'язок між рівнями захворюваності на окремі ХСК і рівнем смертності від них дорослого сільського населення (18 – 100 р.)

Назва захворювання	Коефіцієнт кореляції (r)	Рівень значущості (p)
Гіпертонічна хвороба	0,23	> 0,05
Ішемічна хвороба серця	0,22	> 0,05
Гострий інфаркт міокарда	0,68	< 0,001
Церебро-васкулярні хвороби	0,52	< 0,01
Мозкові інсульти	0,91	< 0,001

Таблиця 3

Кореляційний зв'язок між рівнями захворюваності на ХСК і рівнем смертності від них працездатного сільського населення (18 – 60 р.)

Назва захворювання	Коефіцієнт кореляції (r)	Рівень значущості (p)
Гіпертонічна хвороба	0,23	> 0,05
Ішемічна хвороба серця	0,14	> 0,05
Гострий інфаркт міокарда	0,49	< 0,05
Церебро-васкулярні хвороби	0,53	< 0,01
Мозкові інсульти	0,78	< 0,001

Таблиця 4

Кореляційний зв'язок між рівнями поширеності ХСК і рівнем смертності від них дорослого сільського населення (18 – 100 р.)

Назва захворювання	Коефіцієнт кореляції (r)	Рівень значущості (p)
Гіпертонічна хвороба	0,16	> 0,05
Ішемічна хвороба серця	0,55	< 0,01
Гострий інфаркт міокарда	0,64	< 0,001
Церебро-васкулярні хвороби	0,83	< 0,001
Мозкові інсульти	0,79	< 0,001

Таблиця 5

Кореляційний зв'язок між рівнями поширеності ХСК і рівнями смертності від них працездатного сільського населення (18 – 60 р.)

Назва захворювання	Коефіцієнт кореляції (r)	Рівень значущості (p)
Гіпертонічна хвороба	0,30	> 0,05
Ішемічна хвороба серця	0,20	> 0,05
Гострий інфаркт міокарда	0,55	< 0,01
Церебро-васкулярні хвороби	0,62	< 0,01
Мозкові інсульти	0,55	< 0,01

Отримані результати наведено в табл. 1.

Як видно з таблиці, зв'язок між рівнем захворюваності на ХСК та питомою часткою СН є се-

редньої сили. При цьому очевидно, що чим меншою була частка СН, тим меншим був рівень захворюваності на ХСК, що є свідченням впливу на

рівні первинної захворюваності насамперед соціально-економічних умов існування населення та способу його життя. У цьому випадку доведеним є факт підвищеної первинної захворюваності на ХСК і смертності від них внаслідок низької якості умов життя СН.

У таблиці 2 наводимо медико-статистичні дані про зв'язок між захворюваністю на ХСК і смертністю від них серед дорослого СН віком від 18 до 100 років.

Дані табл. 2 свідчать, що із збільшенням захворюваності на гострий інфаркт міокарда (ІМ), церебро-васкулярні хвороби (ЦВХ) та інсульт зростає і смертність від цих хвороб. Найвищий зв'язок спостерігається при інсультах, що свідчить про найбільшу загрозу цієї хвороби для життя.

Подібної залежності у випадках гіпертонічної й ішемічної хвороб нами не виявлено.

Кореляційний зв'язок між рівнями захворюваності на ХСК і рівнем смертності від них серед працездатного СН подано в табл. 3.

Отже, серед працездатного населення виявлено аналогічні закономірності, проте сила зв'язку захворювань на інсульти та гострий ІМ дещо нижча – 0,78 та 0,49, відповідно.

Подібний зв'язок маємо також між поширеністю ХСК і рівнями смертності від них у дорослого та працездатного СН.

Узагальнені дані про вплив поширеності ХСК на смертність від них серед дорослого та працездатного СН подано в табл. 4, 5.

Дані табл. 4 свідчать про те, що чим вищими є рівні захворюваності на ХСК та їх поширеності серед дорослого СН, тим вищими є показники смертності від них, особливо від ЦВХ та інсультів. Це вказує на сильний прямий кореляційний зв'язок.

Як видно з табл. 5, зв'язок між розповсюдженістю ХСК і смертністю від них працездатного СН є середньої сили (тобто смертність працездатного СН нижча порівняно з дорослим СН), але спостерігається зростання рівня смертності від гіпертонічної хвороби ($r=0,3$ проти $r=0,16$) у дорослого СН.

Висновки

1. Виявлено прямий кореляційний зв'язок середньої сили ($r=0,45$, $p<0,05$) між рівнями захворюваності на хвороби системи кровообігу і часткою сільського населення, що свідчить про низький рівень якості життя, який зумовлений впливом соціально-економічних чинників.

2. Доведено, що смертність дорослого населення від інфаркту міокарда та мозкових інсультів має прямий кореляційний зв'язок із захворюваністю на ХСК та їх поширеністю (із захворюваністю – $r=0,68$, $p<0,001$; $r=0,91$, $p<0,001$; з поширеністю – $r=0,64$, $p<0,001$; $r=0,79$, $p<0,001$) і є тим

вищою, чим вищою є їх поширеність і захворюваність на них.

Перспективи подальших досліджень

Подальші дослідження будуть спрямовані на з'ясування впливу доступності та якості медичної допомоги на поширеність ХСК і смертність від них.

Література. 1. Андрієвський І.Ю. Вплив системи медичної допомоги на захворюваність і смертність від хвороб системи кровообігу / І.Ю. Андрієвський // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2004. – №4. – С. 40 – 42. 2. Андрієвський І.Ю. Соціальні чинники хвороб системи кровообігу в сільській місцевості / І.Ю. Андрієвський // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2005. – № 3. – С. 41 – 46. 3. Навчук І.В. Прогнозування виникнення ускладнень у хворих на артеріальну гіпертензію сільської місцевості і формування груп ризику / І.В. Навчук // Бук. мед. вісн. – Чернівці. – 2009. – Т.13, № 1. – С. 128 – 132. 4. Навчук І.В. Епідеміологічні особливості хвороб системи кровообігу, їх динаміка в Україні й Чернівецькій області / І.В. Навчук // Клінічна та експериментальна патологія. – Чернівці, 2009. – Т. VIII, № 1. – С. 41 – 46. 5. Распространенность артериальной гипертензии и других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в популяции сельских жителей Кыргызстана / Т.А. Романова, С.Т. Нышанова, А.Г. Полупанов, А.Н. Халматов // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. – 2007. – № 3. – С. 14 – 17. 6. Ревенко Ж.А. Вивчення зв'язку між показниками захворюваності й смертності від хвороб системи кровообігу в сільського населення України та Чернівецької області / Ж.А. Ревенко, І.В. Навчук // Клінічна та експериментальна патологія. – Чернівці, 2009. – Т. VIII, № 1. – С. 70 – 72. 7. Таралло В.Л. Визначення глибинних процесів у динаміці поширення хронічних хвороб / В.Л. Таралло, П.В. Горський // Україна. Здоров'я нації. – К., 2007. – №3 – 4. – С. 39 – 41.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СВЯЗЕЙ МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ ОТ БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ У СЕЛЬСКОГО НАСЕЛЕНИЯ

И.В. Навчук

Резюме. Изучено и проанализировано связь между показателями заболеваемости, распространенности и смертности от болезней системы кровообращения среди сельского населения, обнаружено прямую корреляционную связь средней силы между уровнями заболеваемости ими и частью сельского населения, что есть свидетельством низкого качества жизни на селе. Доказано, что смертность взрослого и трудоспособного сельского населения от острого инфаркта миокарда и инсульта тем выше, чем выше их распространенность и заболеваемость.

Ключевые слова: болезни системы кровообращения, сельское население, заболеваемость, распространенность, смертность.

UDC 614.2:616-084(-22)

DETERMINATION OF THE CONNECTIONS BETWEEN THE MORBIDITY AND MORTALITY INDICES FROM CIRCULATORY DISEASES OF THE RURAL POPULATION

I.V. Navchuk

Purpose. To study and analyze the connection between the indices of morbidity, prevalence and mortality from circulatory diseases of the adult and able-bodied rural population.

Design. The statistical, mathematical and analytic methods are used in this investigation as well as the data of official statistics about morbidity and mortality of the adult and able-bodied rural population of Ukraine from circulatory diseases. The con-

nection between indices under study was calculated by means of correlation coefficient (r).

Findings. The direct correlative connection of the medium force ($r=0,45$, $p<0,05$) between the levels of morbidity with circulatory diseases and part of the rural population has been revealed, that is indicative of a low level of life quality, caused by the influence of socio-economical factors. It has been proved that the mortality level of the adult population from myocardial infarction and cerebral stroke has the direct correlative connection with the morbidity from chronic circulatory system diseases and their prevalence (with the morbidity – $r=0,68$, $p<0,001$; $r=0,91$, $p<0,001$; with the prevalence – $r=0,64$, $p<0,001$; $r=0,79$, $p<0,001$) and is as high as the higher is their morbidity and prevalence.

Research limitations. The further investigations will be directed to determination of the influence of availability and qual-

ity of medical aid on the prevalence of chronic circulatory system diseases and mortality level, caused by them.

Originality. The connection of the medium force between the levels of morbidity with circulatory diseases and part of the rural population has been revealed. It has been determined that the lower is the part of the rural population, the lower is the level of the morbidity, that is indicative of the influence on the levels of primary morbidity, namely: socio-economical living condition factors of the rural population and their mode of life. In this case, the fact of increased primary morbidity and mortality level because of low quality of living conditions of the rural population seems to be obvious.

Key words: circulatory diseases, rural population, morbidity, prevalence, mortality.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)
ozo@bsmu.edu.ua

Clin. and experim. pathol. - 2012. - Vol.11, №4 (40). - P.92-95.

Надійшла до редакції 07.02.2012

Рецензент – проф. О.С.Полянська

© I.B. Навчук, 2012

УДК 618.11-006.2:618.11-008.61-089-055.26

О. Я. Назаренко

Одеський національний медичний
університет,
Військово-медичний клінічний центр
Південного регіону, Одеса

ХАРАКТЕРИСТИКА СТАНУ СЛИЗОВИХ ОБОЛОНОК ШИЙКИ МАТКИ Й ПІХВИ ЗА ДАНИМИ КОЛЬПОСКОПІЇ ТА ЦИТОМОРФОЛОГІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ У ХВОРИХ З АПОПЛЕКСІЄЮ ЯЄЧНИКА

Ключові слова: апоплексія яєчника,
внутрішньочеревні кровотечі,
кольпоскопія, цитоморфологія.

Резюме. У роботі представлено результати доопераційного обстеження 232 хворих з апоплексією яєчника (АЯ). У досліджуваних пацієнток вивчалися особливості кольпоскопічної картини стану епітелію зовнішньої частини й цервікального каналу шийки матки, а також дані цитоморфологічного дослідження біоценозу піхви. Встановлено ріст кількості випадків виявлення кольпоскопічної картини ендocerвіциту й ектопії циліндричного епітелію на тлі порушення мікробіоценозу піхви у вигляді бактеріального вагінозу й кольпіту в жінок із даною патологією. Патологічні зміни епітелію шийки матки й мікроекології піхви спостерігаються в хворих навіть при мінімальному об'ємі внутрішньочеревної кровотечі. Найбільш виражений патологічний дисбаланс із боку епітелію шийки матки й мікробіоценозу піхви виявлений у хворих із макроперфораціями ендометрію кист.

Вступ

Апоплексія яєчника (АЯ) належить до широко розповсюдженій ургентній гінекологічній патології, основне місце в діагностиці якої займає комплексний аналіз клінічних, ультразвукових і лабораторних даних [1]. Такі скринінгові й широко розповсюджені методи дослідження, як кольпоскопія і цитоморфологія мазків вагінальних виділень, є додатковими способами гінекологічного обстеження, що не відіграють ключової ролі в діагностиці оваріальних кровотеч. Однак кольпоскопія й мікроскопія піхвових виділень, забарвлених за Грамом, широко використовуються при діагностиці бактеріальних запальних процесів жіночої репродуктивної системи [5; 6].

Роль інфекційного фактора в розвитку таких пухлиноподібних утворень яєчників (ППУЯ), як функціональні й ендометріюїдні кисти, відзначають багато вітчизняних і зарубіжних дослідників [2; 3]. Через це виникає необхідність вивчення ролі та значення мікробно-запального фактора у виникненні й рецидивуванні АЯ, що здебільшого є результатом ускладненого клінічного перебігу ППУЯ [1].

Мета дослідження

Вивчити особливості стану слизових оболонок шийки матки та піхви за даними кольпоскопії та

цитоморфологічного дослідження у хворих на АЯ, залежно від об'єму гемоперитонеума та морфологічної структури джерела яєчникової кровотечі.

Матеріал і методи

Обстеженню підлягали 232 (100,0 %) пацієнтки з АЯ, які були розподілені на три головні групи, залежно від об'єму інтраабдомінальної кровотечі: I група включала 109 (47,0 %) жінок із гемоперитонеумом до 200 мл, II — 80 (34,5 %) пацієнток із внутрішньочеревною кровотечею 200–500 мл, III — 43 (18,5 %) хворих, в яких гемоперитонеум перевищував 500 мл. Кожна група розподілялася на три додаткові підгрупи, залежно від морфологічної будови джерела яєчникової кровотечі: фолікулярна кіста (ФК), кіста жовтого тіла (КЖТ) та ендометріюїдна кіста (Е). Контрольну групу (К) утворили 20 (100,0 %) жінок репродуктивного віку без гінекологічної та соматичної патології, які проходили плановий диспансерний огляд.

Кольпоскопія проводилася при первинному огляді пацієнток у гінекологічному відділенні на кольпоскопі МК-110 при збільшенні мікроскопом у 20 разів. При кольпоскопії оцінювали: колір, стан судинного рисунка, поверхню і рівень багатшарового плоского епітелію, наявність і форму залоз, реакцію на розчин оцту (Люголя), межі утворень, тип епітелію.

Матеріал для цитоморфологічного дослідження забирався із заднього склепіння піхви і забарвлювався за Грамом. Дослідження проводили за допомогою мікроскопа «Біолан Ломо». Стан піхвового епітелію, наявність «ключових клітин» у вагінальних мазках оцінювали при 100-кратному збільшенні. При 1000-кратному збільшенні в 3 полях зору підраховували кількість лейкоцитів і лейкоцитарну формулу, наявність паличок Дедерляйна, характер мікрофлори.

Обговорення результатів дослідження

Результати кольпоскопічного дослідження шийки матки в хворих з АЯ, залежно від обсягу гемоперитонеума й морфологічної структури джерела оваріальної кровотечі представлені в табл. 1.

Отже, лише у третини жінок з апоплексією яєчника під час кольпоскопічного дослідження не було виявлено патологічних змін на піхвовій частині шийки матки, що удвічі менше, ніж у здорових жінок репродуктивного віку. Кольпоскопічна картина ендocerвіциту й ектопії циліндричного епітелію у хворих з апоплексією яєчника виявлялася в 1,8 і в 3 рази частіше, ніж у жінок групи контролю (див. табл. 1).

Залежно від обсягу гемоперитонеума, явища ендocerвіциту найчастіше виявлялися у хворих II та III груп спостереження — 31 (38,7 %) і 16 (37,2 %) пацієнток відповідно. У пацієнток I групи при кольпоскопічному дослідженні частіше спостерігалися явища екзоцервіциту з ектопією циліндричного епітелію — 37 (34,0 %) випадків, а в II та III групах — 27 (33,4 %) і 14 (32,6 %) пацієнток відповідно.

Відзначалася певна закономірність розподілу виявленої при кольпоскопії патології шийки матки у хворих із АЯ, залежно від морфологічної структури джерела оваріальної кровотечі. Рідше патологічні зміни шийки матки виявлялися в пацієнток, де джерелом інтраабдомінальної кровотечі було порушення структурної цілісності фолікулярної кісти: явища ендocerвіциту зареєстровані в 9 (32,1 %); 8 (36,4 %) і 2 (28,6 %) в I, II та III групах відповідно. Ознаки екзоцервіциту з ектопією циліндричного епітелію виявлено в пацієнток з фолікулярною кістою: в I групі — 7 (25,0 %), в II — 6 (27,3 %), в III — 2 (28,6 %).

У хворих E підгруп явища ендocerвіциту спостерігалися частіше, ніж ектопії циліндричного епітелію — 11 (44,0 %); 9 (45,0 %) і 4 (50,00 %) випадків в I E, II E та III E підгрупах відповідно. З іншої сторони, у пацієнток КЖТ підгруп ектопія циліндричного епітелію — 22 (39,3 %); 15 (39,5 %) і 10 (35,7 %) випадків в I, II та III групах відповідно — трохи переважала над виявленими

явищами ендocerвіциту — 18 (32,1 %); 14 (36,8 %) і 10 (35,7 %) пацієнток в I КЖТ, II КЖТ і III КЖТ підгрупах відповідно. Однак вірогідної статистичної закономірності у виявлених змінах шийки матки залежно від морфологічної структури джерела АЯ виявити не вдалося.

Мікроскопічні дані, отримані при дослідженні мазків вагінального видільного хворих із АЯ, забарвлених за Грамом, з урахуванням клінічних проявів були розподілені на чотири типи [4; 7].

Для I типу піхвового мазка, розцінюваного як нормоценоз піхвового біотопу, характерна незначна (одиначні в полі зору) кількість лейкоцитів, з переважанням гранулоцитів, фагоцитоз не виражений, мікробний пейзаж мізерний, в основному — грампозитивні коки і невелика кількість диплококів, вагінальна флора представлена здебільшого паличкою Дедерляйна.

Проміжний (II) тип мазка характеризує перехідний стан від нормоценозу до картини вагініту: низький вміст лейкоцитів, переважно гранулоцитів і епітелію, паличка Дедерляйна зустрічається в одиничних випадках, виявляється значна кількість патогенної й умовно-патогенної мікрофлори за відсутності або при мізерній клінічній картині запалення зовнішніх статевих органів, кількість дегенеративно-змінених клітин незначна [4].

Для бактеріального вагінозу (III тип мазка) характерний рясний вміст кокобацилярної флори, вміст лейкоцитів — до 15–20 у полі зору, характерною рисою є наявність до 80 % «ключових клітин» — клітин плоского епітелію, суцільно вкритих кокобацилярною флорою — «феномен налипання» [4; 7].

Нарешті, IV тип піхвового мазка характеризує клінічно виражений кольпіт: кількість лейкоцитів більше 15 у полі зору, представлені нейтрофілами й макрофагами; виражений фагоцитоз, значна кількість дегенеративних і реактивно-змінених клітин. Кількість злушеного епітелію в полі зору — 15–20 і більше, паличка Дедерляйна відсутня, змішана кокобацилярна флора в значній кількості [4; 7].

У табл. 2 представлений стан піхвового біотопу в пацієнток з АЯ залежно від обсягу гемоперитонеума й морфологічної структури джерела оваріальної кровотечі.

Як видно з табл. 2, у жінок при апоплексії яєчника в 145 (62,5 %) випадках виявлено бактеріальний вагіноз і кольпіт, в 73 (31,5 %) — проміжний тип і тільки в 14 (6,0 %) спостерігався нормоценоз піхви, хоча половина пацієнток з АЯ напередодні не відмічали якихось скарг із боку репродуктивних органів. У пацієнток III клінічної групи в основному переважав проміжний тип біо-

Таблиця 1

Стан слизових оболонок шийки матки за даними кольпоскопії у хворих на апоплексію яєчника, абс. кільк. (%)

Група обстеження, абс. кільк. (%)	Кольпоскопічна картина		
	Незмінена слизова n = 69 (29,7 %)	Ендоцервіцит n = 85 (36,6 %)	Екзоцервіцит з ектопією циліндричного епітелію n = 78 (33,6 %)
I, n = 109 (100 %)	34 (31,2 %)	38 (34,8 %)	37 (34,0 %)
КЖТ, n = 56 (51,4 %)	16 (28,6 %)	18 (32,1 %)	22 (39,3 %)
ФК, n = 28 (25,7 %)	12 (42,9 %)	9 (32,1 %)	7 (25,0 %)
Е, n = 25 (22,9 %)	6 (24,0 %)	11 (44,0 %)	8 (32,0 %)
II, n = 80 (100 %)	22 (27,5 %)	31 (38,7 %)	27 (33,4 %)
КЖТ, n = 38 (47,5 %)	9 (23,7 %)	14 (36,8 %)	15 (39,5 %)
ФК, n = 22 (27,5 %)	8 (36,4 %)	8 (36,4 %)	6 (27,3 %)
Е, n = 20 (25,0 %)	5 (25,0 %)	9 (45,00 %)	6 (30,0 %)
III, n = 43 (100 %)	13 (30,3 %)	16 (37,2 %)	14 (32,6 %)
КЖТ, n = 28 (65,1 %)	8 (28,6 %)	10 (35,7 %)	10 (35,7 %)
ФК, n = 7 (16,3 %)	3 (42,9 %)	2 (28,6 %)	2 (28,6 %)
Е, n = 8 (18,6 %)	2 (25,0 %)	4 (50,0 %)	2 (25,0 %)
К, n = 20 (100,0 %)	14 (70,0 %)	4 (20,0 %)	2 (10,0 %)

Таблиця 2

Стан піхвового біотопу у хворих на апоплексію яєчника залежно від обсягу гемоперитонеума й морфологічної структури джерела кровотечі, абс. кільк. (%)

Група обстеження, абс. кільк. (%)	Нормоценоз n = 14 (6,0 %)	Проміжний тип n = 73 (31,5 %)	Бактеріальний вагіноз n = 102 (44,0 %)	Кольпіт n = 43 (18,5 %)
I, n = 109 (100 %)	10 (9,2 %)	32 (29,3 %)	50 (45,6 %)	17 (15,6 %)
КЖТ, n = 56 (51,4 %)	5 (8,9 %)	18 (32,1 %)	25 (44,6 %)	8 (14,3 %)
ФК, n = 28 (25,7 %)	3 (10,7 %)	8 (28,6 %)	12 (42,9 %)	5 (17,9 %)
Е, n = 25 (22,9 %)	2 (8,0 %)	6 (24,0 %)	13 (52,0 %)	4 (16,0 %)
II, n = 80 (100 %)	—	24 (30,0 %)	36 (45,0 %)	20 (25,0 %)
КЖТ, n = 38 (47,5 %)	—	11 (28,9 %)	17 (44,8 %)	10 (26,3 %)
ФК, n = 22 (27,5 %)	—	8 (36,4 %)	9 (40,9 %)	5 (22,7 %)
Е, n = 20 (25,0 %)	—	5 (25,0 %)	10 (50,0 %)	5 (25,0 %)
III, n = 43 (100 %)	4 (9,3 %)	17 (39,5 %)	16 (37,2 %)	6 (14,0 %)
КЖТ, n = 28 (65,1 %)	2 (7,1 %)	12 (42,3 %)	10 (35,7 %)	4 (14,3 %)
ФК, n = 7 (16,3 %)	1 (14,3 %)	3 (42,9 %)	2 (28,6 %)	1 (14,3 %)
Е, n = 8 (18,6 %)	1 (12,5 %)	2 (25,0 %)	4 (50,0 %)	1 (12,5 %)
К, n = 20 (100,0 %)	15 (75,0 %)	4 (20,0 %)	1 (5,0 %)	—

топу піхви — 17 (39,5 %), бактеріальний вагіноз і кольпіт у 22 (51,2 %) і лише в 4 (9,3 %) жінок — нормоценоз. У 67 (61,5 %) жінок I клінічної групи встановлено бактеріальний вагіноз і кольпіт, в 32 (29,3 %) — проміжний тип і лише в 10 (9,2 %) —

нормоценоз. Найбільша кількість жінок із запальним типом мазка — 20 (25,0 %) — спостерігалось серед пацієток із помірною внутрішньочервеною кровотечею (II група). Бактеріальний вагіноз і проміжний тип мазка у II клінічній групі виявляли-

Стан піхвового біотопу у хворих на апоплексію яєчника залежно від кольпоскопічних змін шийки матки

Кольпоскопічна картина	Стан піхвового біотопу у хворих на АЯ			
	Нормоценоз n = 14	Проміжний тип n = 73	Бактеріальний вагіноз n = 102	Кольпіт n = 43
Незмінена слизова n=69 (100,0 %)	14 (20,3 %)	55 (79,7 %)	-	-
Ендоцервіцит n=85 (100,0 %)	-	9 (10,6 %)	54 (63,5%)	22 (25,9 %)
Екзоцервіцит з ектопією циліндричного епітелію, n=78 (100,0 %)	-	9 (11,5 %)	48 (61,5 %)	21 (26,9 %)

ся в 36 (45,0 %) і 24 (30,0 %) пацієнток відповідно. У пацієнток розглянутої групи нормоценозу в піхвових виділеннях виявлено не було. У групі порівняння переважали жінки з нормоценозом піхви — 15 (75 %), 4 (20 %) мали проміжний тип і тільки в 1 (5 %) — бактеріальний вагіноз.

Вірогідна кореляція простежується між бактеріальним вагінозом і розривом ендометрію кисти яєчника ($r=0,67$; $p<0,05$), а також із крововиливом, спричиненим порушенням цілісності кисти жовтого тіла яєчника ($r=0,56$; $p<0,03$).

Додатково нами був вивчений взаємозв'язок між кольпоскопічними даними дослідження шийки матки і мікроскопією піхвових виділень у жінок з апоплексією яєчника (табл. 3).

Як видно з табл. 3, існує статистичний взаємозв'язок між бактеріальним вагінозом і зміною піхвової частини шийки матки, виявленою при кольпоскопії (ендоцервіцит, хронічний екзоцервіцит з ектопією епітелію шийки матки) ($F_0 = 8,4506 > F_{\text{крит}} = 3,24$).

8,4506 — показник вірогідності ознак (у цьому випадку він в 2,8 раза вищий за критичний, що підтверджує високу вірогідність ознак).

Висновки

1. Таким чином, показники кольпоскопічного та цитоморфологічного обстеження нижніх поверхів статевих шляхів хворих на АЯ мали відмінності від норми, які полягали в зростанні спостереження кольпоскопічної картини ендометрію та ектопії циліндричного епітелію на тлі порушення мікробіоценозу піхви у вигляді бактеріального вагінозу та кольпіту.

2. Патологічні зміни шийки матки та мікроекології піхви відбуваються у жінок з АЯ навіть при мінімальному об'ємі внутрішньочеревної кровотечі. Встановлено залежність стану епітелію цервікального каналу і вагінальної частини шийки

матки й мікробіоценозу піхви від морфологічної будови джерела яєчникової кровотечі.

3. Вірогідна кореляція простежується між бактеріальним вагінозом і розривом ендометрію кисти яєчника ($r=0,67$; $p<0,05$) і крововиливом, спричиненим порушенням цілісності кисти жовтого тіла яєчника ($r=0,56$; $p<0,03$), що наочно демонструє роль інфекційного фактора в розвитку оваріальних крововиливів.

4. Найбільш суттєвий патологічний дисбаланс стану епітелію шийки матки та мікробіоценозу піхви виявлено у хворих із макроперфораціями ендометрію кист, що може бути обумовлено не тільки етіологічною роллю мікробного фактора, але й значним імуносупресуючим впливом ендометріозу на фактори природної резистентності статевих шляхів до патогенної дії специфічної та неспецифічної інфекції.

Перспективи подальших досліджень

Оскільки серед жінок дітородного віку останніми роками відзначається збільшення частоти АЯ, відсутність патогенетичної терапії з метою профілактики захворювання і його рецидивів визначає актуальність даної теми і робить необхідним проведення подальших досліджень

Література. 1. Запорожан В. М. Акушерство і гінекологія : підруч. для післядиплом. освіти лікарів, студентів, магістрів, аспірантів вищих мед. навч. закладів III–IV рівнів акредитації, клін. ординаторів : У 2-х т. / В. М. Запорожан, М. П. Цегельський, Н. М. Рожковська. — Одеса : Одес. держ. мед. ун-т, 2005. — Т. 2 : Гінекологія. — 418 с. 2. Іванюта Л. І. Частота и особенности течения инфекционно-воспалительных заболеваний половых органов гениталий у женщин с фолликулярными кистами яичников / Л. И. Иванюта, Т. А. Илюк // Вісник асоціації акушерів-гінекологів України. — 2000. — № 2 (7). — С. 15–19. 3. Кисты и опухоли яичников / А. Д. Попандопуло, К. В. Латышов, О. В. Мановицкая [и др.] // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения : труды Крымского гос. мед. ун-та им. С. М. Георгиевского. — 2007. — Т. 143, ч. III. — С. 194–197. 4. Коколина В. Ф. Урогенитальный хламидиоз : пособие для врачей / В. Ф. Коколина. — М., 1990. — С. 37. 5. Константинова О. Д. Диагностика острых вос-

палительных заболеваний придатков матки неспецифической этиологии / О. Д. Константинова, С. В. Черкасов, Е. А. Кремлева, Л. А. Первушина. — М. : *Мать и дитя*, 2005. — С. 408—409. 6. *Краснопольский В. И.* Гнойная гинекология / В. И. Краснопольский, С. Н. Буянова, Н. А. Шукина. — М. : МЕДпресс-информ, 2006. — С. 3—39. 7. *Назарова Е. К.* Микробиоценоз влагалища и его нарушения. Этиология, патогенез, клиника, лабораторная диагностика / Е. К. Назарова, Е. И. Гиммельфарб, Л. Г. Созаева // *Антибиотики и химиотерапия*. — 2002. — Т. 47, № 4. — С. 34—38.

ХАРАКТЕРИСТИКА СОСТОЯНИЯ СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК ШЕЙКИ МАТКИ И ВЛАГАЛИЩА ПО ДАНЫМ КОЛЬПОСКОПИИ И ЦИТОМОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ С АПОПЛЕКСИЕЙ ЯИЧНИКА

О. Я. Назаренко

Резюме. В работе представлены результаты дооперационного обследования 232 больных с апоплексией яичника (АЯ). У исследуемых пациенток изучались особенности кольпоскопической картины состояния эпителия наружной части и цервикального канала шейки матки, а также данные цитоморфологического исследования биоценоза влагалища. Установлен рост количества случаев обнаружения кольпоскопической картины эндоцервицита и эктопии цилиндрического эпителия на фоне нарушения микробиоценоза влагалища в виде бактериального вагиноза и кольпита у женщин с данной патологией. Патологические изменения эпителия шейки матки и микроэкологии влагалища наблюдаются у больных даже при минимальном объеме внутрибрюшного кровотечения. Наиболее выраженный патологический дисбаланс со стороны эпителия шейки матки и микробиоценоза влагалища выявлен у больных с макроперфорациями эндометриодных кист.

Ключевые слова: апоплексия яичника, внутрибрюшные кровотечения, кольпоскопия, цитоморфология.

UDC 618.11-006.2:618.11-008.61-089-055.26

CHARACTERISTIC OF THE CONDITION OF THE MUCOUS MEMBRANES IN THE UTERINE NECK AND VAGINA BASED ON THE FINDINGS OF COLPOSCOPY AND CYTOMORPHOLOGICAL INVESTIGATION IN PATIENTS WITH OVARIAN APOPLEXY

O. Ia. Nazarenko

Abstract. The aim of the work was both the uterine neck and vaginal mucous colposcopic and pathomorphological characteristic evaluation in women with ovarian apoplexy (OA) according to the volumes of the intraabdominal bleedings.

Material and methods. The uterine neck and vaginal conditions were estimated with the help of vaginal secrets of colposcopic and cytomorphological investigations during patients' preoperational observations. 232 patients with OA were randomized on 3 clinical groups according to the volumes of the

intraabdominal bleedings: the 1st group of patients had haemoperitoneum volume less than 200 ml, the 2nd group of patients - from 200 ml till 500 ml and the 3rd group of patients - above 500 ml. These groups were additionally randomized on the subgroups according to bleeding source of histological structure [corpus luteum cyst (CLC), both follicular (FC) and endometrioid cyst (EC)].

Results: Colposcopy failed to reveal pathological changes on vaginal part of uterine neck in one third of patients with OA that was two-fold less pertaining to the same data in healthy women of the reproductive age. Colposcopic variant of endocervicitis and cylindrical epithelium ectopy were evaluated in 1.8 and 3 times higher comparing to the control data. According to the haemoperitoneum volume endocervicitis was more frequent in the 2nd and 3rd group of patients' - in 31 (38.7 %) and 16 (37.2 %) patients', correspondingly. Colposcopy more frequently revealed exocervicitis with the cylindrical epithelium ectopy in 37 (34.0 %) cases in the 1st group OA patients' and in 27 (33.4 %) and 14 (32.6 %) cases, corresponding, in the 2nd and the 3rd group of women. Uterine neck pathological changes were registered less often in patients with FC source of the intraabdominal bleeding. The vaginal secret microscopic investigation in OA patients revealed bacterial vaginosis and colpitis in 145 (62.5 %) cases, intermedial type of the analysis - in 73 (31.5 %) cases and vaginal normocenosis - in 14 (6.0 %) cases despite half of the patients had any complications from the side of reproductive organs. The positive correlations were observed between bacterial vaginosis pertaining to ovarian EC ($r=0.67$; $p<0.05$) and bacterial vaginosis pertaining to CLC source of the intraabdominal bleeding ($r=0.56$; $p<0.03$).

Conclusions: Colposcopic and cytomorphological investigations of lower parts of genital tract of OA patients revealed increased frequency of the endocervicitis colposcopic features together with cylindrical epithelium ectopy against a background of the vaginal microbiocenosis failure in the form of bacterial vaginosis and colpitis. Both uterine neck and vaginal microecology pathological changes occur in OA women even in case of the intraabdominal bleeding of minimal volume. The OA patients with EC macroperforations revealed the more expressed uterine neck mucous and vaginal microocenosis pathological imbalance that is due to both the etiological reason and endometriosis immunosuppressive influence on the genital tracts natural resistance towards specific and nonspecific infections.

Key words: ovarian apoplexy, intraovarian bleedings, colposcopy, cytomorphology.

Odessa National Medical University,
Military-Medical Clinical Centre of the South Region
(Odessa)

cell phone: 0682014037, phone: (0482)328488

Clin. and experim. pathol. - 2012. - Vol. 11, №4 (40). - P.96-100.

Надійшла до редакції 07.02.2012

Рецензент - проф. О.М.Юзько

© О. Я. Назаренко, 2012

УДК 616.33-006.6-085.28

Е.В. ОлійникБуковинський державний медичний
університет, м. Чернівці**ЗАСТОСУВАННЯ МЕЛАТОНІНУ,
ВІТАМІНІВ А І Е ПРИ ПРОВЕДЕННІ
ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ РАКУ ШЛУНКА
ДРІБНИМИ ФРАКЦІЯМИ****Ключові слова:** рак шлунка, промене-
ва терапія, дрібні фракції,
мелатонін, вітамін А, вітамін Е.**Резюме.** Вивчені результати лікування 74 хворих на рак шлунка, які отримували променево-терапію дрібними фракціями. До та післяопераційна променево-терапія раку шлунка дрібними фракціями стимулює процеси пероксидного окиснення ліпідів у організмі хворих. Застосування мелатоніну та вітамінів А і Е знижує активність процесів ліпопероксидації та підвищує рівень антиоксидантного захисту організму хворих, які отримують променево-терапію дрібними фракціями.**Вступ**

Недостатня ефективність тільки хірургічного лікування хворих на рак шлунка спонукає онкологів до застосування комбінованого та комплексного лікування хворих, коли в до- чи післяопераційному періоді застосовується променево-терапія та хіміотерапія [6, 7, 10]. Дрібно-протяжна променево-терапія раку шлунка з включенням у поле опромінення зон ре'іонарного метастазування може призводити до ряду ускладнень, а також стимулювати процеси пероксидного окиснення ліпідів та білків [9]. Ускладнення, які виникають в процесі променевої терапії, можуть стати причиною перерви в курсі лікування. Тому в останні роки зростає інтерес онкологів та радіотерапевтів до допоміжної терапії, яка могла би попередити променеві впливи [11].

Мета дослідження

Покращити результати лікування хворих на рак шлунка шляхом застосування дрібно-протяжної променевої терапії з включенням зон ре'іонарного метастазування на фоні мелатоніну, вітамінів А і Е.

Матеріал і методи

Проведений аналіз результатів лікування 74 хворих на рак шлунка в Чернівецькому обласному клінічному онкологічному диспансері, які отримували дрібно-протяжну променево-терапію з опроміненням пухлини та зон ре'іонарного метастазування.

У проспективне дослідження включали пацієнтів з III стадією раку шлунка, в яких планувалося проведення променевої терапії дрібними

фракціями (разова вогнищева доза 2 Гр). У хворих без наявних ускладнень захворювання, таких як стеноз пілоруса, кровотеча, анемія, проводили передопераційну дрібно-протяжну променево-терапію (сумарна вогнищева доза – 40-45 Гр), при наявності ускладнень застосовувалася післяопераційна променево-терапія дрібними фракціями до сумарної вогнищевої дози 40-45 Гр. 35 хворих отримували лише дрібно-протяжну променево-терапію, у 39 хворих променево-терапія дрібними фракціями проводилася на фоні мелатоніну, вітаміну А і Е. Мелатонін («Віта-мелатонін» виробництва «Київський вітамінний завод») застосовувався по 3 мг тричі на день per os, вітамін А – по 100 000 МО тричі на день per os, вітамін Е 20% – по 2 мл на день підшкірно.

Обидві групи хворих були зіставимими за статтю, віком, локалізацією пухлини, гістологічною будовою, наявністю ускладнень. Хворі розподілялися в групи випадковим чином. Контрольну групу склали 20 здорових добровольців.

До та після проведення дрібно-протяжної променевої терапії у хворих забирали 5 мл крові та центрифугували її. У плазмі крові та еритроцитах визначали показники про- та антиоксидантної системи – малоновий альдегід (МА) за реакцією з тіобарбітуровою кислотою [5], вміст відновленого глутатіону (ВГ) титраційним методом за Травиною О.В. у модифікації Мешишена І.Ф., Петрової І.В. [4], активність глутатіонпероксидази (ГП) та глутатіонредуктази (ГР) за методом Мешишена І.Ф. [2], глутатіон-S-трансферази (Г-S-T) за методом Мешишена І.Ф. [3], супероксиддисмутази (СОД) спектрофотометричним методом за Fried R. [8], вміст церулоплазміну (ЦП) за окисненням п-фенілендіаміну [1].

Дослідження проводилося відповідно до стандартів Комісії з питань етики Чернівецького обласного клінічного онкологічного диспансеру.

Статистичний аналіз отриманих даних проведений за методами варіаційної статистики з використанням пакету програм "Statistica 5.0". Критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез приймали рівним 0,05.

Обговорення результатів дослідження

Променева терапія дрібними фракціями як до, так і після операції призводила до вірогідного посилення ліпопероксидації. Так, рівень МА еритроцитів під впливом лікування вірогідно зростав на 27,1%, рівень МА плазми – на 64,5% (табл. 1).

Натомість під впливом променевої терапії дрібними фракціями знижувався рівень антиокси-

Таблиця 1

Показники прооксидантного стану крові хворих на рак шлунка, які отримували променеву терапію дрібними фракціями (M±m)

Показник	Контроль, n=20	До опромінення, n=35	Після опромінення, n=35
МА еритроцитів, мкмоль/л	6,90±0,64	10,83±0,97 p ₁ <0,01	13,77±0,44 p ₁ <0,01 p ₂ <0,01
МА плазми, мкмоль/л	2,54±0,24	3,01±0,11 p ₁ <0,05	4,95±0,26 p ₁ <0,01 p ₂ <0,01

Примітка. p₁ – порівняно з групою контролю; p₂ – порівняно з показниками до опромінення

Таблиця 2

Стан глутатіонової системи та ферментів антиоксидантного захисту крові хворих на рак шлунка, які отримували променеву терапію дрібними фракціями (M±m)

Показник	Контроль, n=20	До опромінення, n=35	Після опромінення, n=35
ВГ, ммоль/л	0,97±0,08	0,58±0,02 p ₁ <0,01	0,47±0,02 p ₁ <0,01 p ₂ <0,01
ГП, ммоль ВГ за 1 хв/г Нв	277,84±16,63	218,93±6,02 p ₁ <0,01	190,01±4,70 p ₁ <0,01 p ₂ <0,01
Г-S-T, ммоль ВГ за 1 хв/г Нв	97,38±5,81	133,24±3,49 p ₁ <0,01	141,58±3,45 p ₁ <0,01 p ₂ >0,05
ГР, мкмоль НАДФН ₂ за 1 хв/г Нв	2,49±0,19	2,80±0,05 p ₁ <0,05	2,89±0,02 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05
СОД, од. акт. за 1 хв на 1 г Нв	2,32±0,13	2,32±0,09 p ₁ >0,05	2,07±0,07 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05
ЦП, ΔЕ/г білка	54,72±4,41	88,77±0,55 p ₁ <0,01	96,75±0,50 p ₁ <0,01 p ₂ <0,05

Примітка. p₁ – порівняно з групою контролю; p₂ – порівняно з показниками до опромінення

Таблиця 3

Показники прооксидантного стану крові хворих на рак шлунка, які отримували променеву терапію дрібними фракціями на фоні мелатоніну та вітамінів А і Е (M±m)

Показники	Контроль, n=20	До опромінення, n=39	Після опромінення, n=39
МА еритроцитів, мкмоль/л	6,90±0,64	12,92±0,36 p ₁ <0,01	9,63±0,28 p ₁ <0,01 p ₂ <0,01
МА плазми, мкмоль/л	2,54±0,24	3,25±0,07 p ₁ <0,01	2,98±0,08 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05

Примітка. p₁ – порівняно з групою контролю; p₂ – порівняно з показниками до опромінення

Таблиця 4

Стан глутатионової системи та ферментів антиоксидантного захисту крові хворих на рак шлунка, які отримували променево терапію дрібними фракціями на фоні мелатоніну та вітамінів А і Е (M±m)

Показник	Контроль, n=20	До опромінення, n=39	Після опромінення, n=39
ВГ, ммоль/л	0,97±0,08	0,67±0,01 p ₁ <0,01	0,73±0,02 p ₁ <0,01 p ₂ <0,05
ГП, ммоль ВГ за 1 хв/г Нв	277,84±16,63	220,10±3,52 p ₁ <0,01	227,05±5,59 p ₁ <0,01 p ₂ >0,05
GST, ммоль ВГ за 1 хв/г Нв	97,38±5,81	140,16±2,59 p ₁ <0,01	141,25±1,93 p ₁ <0,01 p ₂ >0,05
ГР, мкмоль НАДФН ₂ за 1 хв/г Нв	2,49±0,19	2,52±0,04 p ₁ >0,05	2,41±0,03 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05
СОД, од. акт. за 1 хв на 1 г Нв	2,32±0,13	2,24±0,04 p ₁ >0,05	2,28±0,03 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05
ЦП, ΔЕ/г білка	54,72±4,41	91,18±0,77 p ₁ <0,01	88,31±0,90 p ₁ <0,01 p ₂ >0,05

Примітка. p₁ – порівняно з групою контролю; p₂ – порівняно з показниками до опромінення

дантного захисту організму. Рівень ВГ знижувався вірогідно на 19,0%, внаслідок цього відповідно знижувалася активність ГП на 13,2%. Активність Г-S-T проявляла тенденцію до збільшення, хоча її зміни не були вірогідними. Проявлялася тенденція до компенсаторного зростання активності ГР, хоча зростання її активності було недостатнім для забезпечення потреб організму у ВГ. Активність ЦП зростала на 9,0%, у той час у хворих спостерігали зниження активності СОД на 10,8%, при цьому зменшувалося знешкодження токсичних активних форм кисню (табл. 2).

Під впливом променевої терапії дрібними фракціями на фоні мелатоніну, вітамінів А і Е вірогідно знижувався рівень МА еритроцитів на 25,5%, МА плазми – на 8,3% (табл. 3).

Рівень ВГ вірогідно зростав на 9,0% під впливом мелатоніну та вітамінів А і Е, активність ГП проявляла тенденцію до збільшення. Після лікування вірогідно не змінювалися активності GST та СОД. Вірогідно знижувалася активність ГР на 4,4% та ЦП на 3,1%, що свідчить про зниження потреби організму у ВГ та зменшення впливу активних форм кисню (табл. 4).

Отримані дані свідчать, що комплекс мелатоніну з вітамінами А і Е володіє антиоксидантною дією, і може стимулювати активність ферментів антиоксидантного захисту, що має велике значення для ліквідації активованих процесів перексидного окиснення ліпідів та білків при проведенні дрібно-протяжної променевої терапії раку шлунка.

Висновки

Проведення променевої терапії раку шлунка дрібними фракціями підвищує процеси ліпопероксидації в крові опромінених хворих. Застосування мелатоніну та вітамінів А і Е при проведенні променевої терапії знижує процеси перексидного окиснення ліпідів та підвищує антиоксидантний захист організму.

Перспективи подальших досліджень

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні впливу променевої терапії та мелатоніну і вітамінів А і Е на віддалені результати лікування хворих на рак шлунка.

Література. 1. Колб В.Г. Справочник по клинической химии / В.Г. Колб, В.С. Камышников. – Минск: Беларусь, 1982. – 311 с. 2. Мещишен И.Ф. Влияние этония на гликолиз в печени крыс / И.Ф. Мещишен // Укр. биохим. журн. – 1982. – Т.54, №4. – С.452-454. 3. Мещишен И.Ф. Метод определения активности глутатионтрансферазы в крови / И.Ф. Мещишен // Применение ферментов в медицине. – Симферополь, 1987. – С.135. 4. Мещишен И.Ф. Окисление и восстановление глутатиона в органах крыс при введении этония / И.Ф. Мещишен, И.В. Петрова // Укр. биохим. журн. – 1983. – Т.55, №5. – С.571-573. 5. Стальная И.Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И.Д. Стальная, Т.Г. Гаришвили // Современные методы в биохимии. – М.: Медицина, 1977. – С.66-68. 6. A randomized, controlled, multicenter study comparing intensity-modulated radiotherapy plus concurrent chemotherapy with chemotherapy alone in gastric cancer patients with D2 resection / W.G. Zhu, D.F. Xua, J. Pu [et al] // Radiother. Oncol. – 2012. – Vol. 104, N3. – P. 361-366. 7. Adjuvant chemoradiation with 5-fluorouracil or capecitabine in patients with gastric cancer after D2 nodal dissection / M.F. Osti, L. Agolli, S. Bracci [et al] // Anticancer Res. – 2012. – Vol.32, N4. – P.1397-1402. 8. Fried R. Enzymatic and non-enzymatic assay of superoxide dismutase

/ R. Fried // *Biochem.* – 1975. – Vol.57, N3. – P.657-660. 9. Plasma level of lipid peroxidation, total sulphhydryl groups and nitric oxide levels in cancer patients irradiated on different anatomic fields: a case-control study / D. Unsal, M. Akmansu, C. Ozer [et al] // *Exp. Oncol.* – 2005. – Vol. 27, N1. – P.76-80. 10. Retrospective analysis of treatment outcomes after postoperative chemoradiotherapy in advanced gastric cancer / S. Kim, J.S. Kim, H.Y. Jeong [et al] // *Radiation Oncol. J.* – 2011. – Vol.29, N4. – P.252-259. 11. Rodrigues M.J. Role of antioxidant complements and supplements in oncology in addition to an equilibrate regimen: a systematic review / M.J. Rodrigues, A. Bouyon, J. Alexandre // *Bull. Cancer.* – 2009. – Vol.96, N6. – P.677-684.

**ПРИМЕНЕНИЕ МЕЛАТОНИНА, ВИТАМИНОВ А И Е
ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА
ЖЕЛУДКА МЕЛКИМИ ФРАКЦИЯМИ**

Э.В. Олейник

Резюме. Изучены результаты лечения 74 больных раком желудка, получавших лучевую терапию мелкими фракциями. Пред- и послеоперационная лучевая терапия рака желудка мелкими фракциями стимулирует процессы перекисного окисления липидов в крови больных. Применение мелатонина и витаминов А и Е снижает активность процессов липопероксидации и повышает уровень антиоксидантной защиты организма больных, получающих лучевую терапию мелкими фракциями.

Ключевые слова: рак желудка, лучевая терапия, мелкие фракции, мелатонин, витамин А, витамин Е.

**THE USE OF MELATONIN, VITAMINS A AND E IN
PATIENTS WITH STOMACH CANCER UNDERGOING
RADIATION THERAPY WITH SMALL FRACTIONS**

E. V. Oliyuk

Abstract. The results of treatment of 74 patients with stomach cancer undergoing radiotherapy with small fractions have been analyzed. Pre- and postoperative fractionated radiation therapy of stomach cancer stimulates the processes of lipid peroxidation in the blood of the patients. The use of melatonin and vitamins A and E reduces the activity of lipid peroxidation and increases the antioxidant defense in undergoing fractionated radiation therapy.

Key words: stomach cancer, radiation therapy, small fractions, melatonin, vitamin A, vitamin E.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2012. - Vol.11, №4 (40). - P.101-104.

Надійшла до редакції 07.02.2012

Рецензент – Доц. І.М.Яремій

© *Е.В. Олійник, 2012*

УДК 577.1:615.32-085+612.17]-001.5

Л.О. Пацкань
І.М. Кліщ

ДВНЗ «Тернопільський державний
медичний університет імені
І.Я. Горбачевського МОЗ України»

МЕТАБОЛІЧНІ ПОРУШЕННЯ У ТВАРИН ЗА УМОВ ГОСТРОГО ОТРУЄННЯ ПАРАЦЕТАМОЛОМ НА ТЛІ НІТРИТНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ ТА ЇХ КОРЕКЦІЇ ТІОТРИАЗОЛІНОМ

Ключові слова: тіотриазолін,
парацетамол, пероксидне окиснен-
ня ліпідів, антиоксидантна систе-
ма, гепатотоксичність, нітрити,
корекція.

Резюме. Досліджено вплив тіотриазоліну на метаболічні порушення в щурів із гострим ураження парацетамолом на фоні тривалого введення натрію нітриту. Встановлено, що корекція тіотриазоліном сприяє зниженню активності пероксидного окиснення ліпідів, частковому відновленню стану антиоксидантної системи і енергозабезпечення.

Вступ

Стан здоров'я населення та його збереження в умовах негативного впливу факторів довкілля є провідною метою сучасної медицини. Із року в рік відмічається зростання гострих та хронічних інтоксикацій ксенобіотиками, з якими людина змушена постійно стикатися як на роботі, так і в побуті.

Одним із частих ускладнень сучасної фармакотерапії є медикаментозне ураження печінки [16]. Парацетамол рутинно вважається найбільш безпечним серед обширної групи засобів з анальгетичною/антипіретичною дією, хоча відомо, що передозування, а також його застосування на тлі провокуючих чинників може викликати некротичні зміни в клітинах печінки з наступним розвитком печінкової недостатності [17, 18, 19].

Натрію нітрит – класичний метгемоглобіноутворювач, за його дії на організм розвивається гемічна гіпоксія. Натрію нітрит у контакті з оксигемоглобіном призводить до утворення радикалів, які є активними реагентами, що пошкоджують біологічні системи, мають виражену цитотоксичну дію й активують процеси вільнорадикального окиснення [14].

Тіотриазолін – препарат, який за класифікацією віднесений до засобів, що стимулюють метаболічні процеси. Тіотриазолін підвищує компенсаторну активацію анаеробного гліколізу, зменшує пригнічення процесів окиснення в циклі Кребса зі збереженням резервів АТФ. Препарат активує антиоксидантну систему і гальмує процеси окиснення ліпідів в ішемізованих ділянках міокарда, знижує чутливість серцевого м'яза до катехоламінів, попереджує прогресування пригнічення скоротливої активності серця, стабілізує і зменшує розміри зони некрозу й ішемії міокарда,

покращує реологічні властивості крові за рахунок активації фібринолітичної системи [1, 13]. Антиоксидантні властивості препарату проявляються завдяки наявності в структурі молекули тіотриазоліну тіолу сірки, який володіє окиснювально-відновними властивостями, і третинного азоту, який зв'язує надлишок іонів водню. Тіотриазолін реагує з активними формами кисню і ліпідними радикалами за рахунок виражених відновних властивостей тіольної групи і запобігає ініціюванню активних форм кисню шляхом реактивації антирадикальних ферментів – супероксиддисмутази, каталази і глутатіонпероксидази.

Мета дослідження

Вивчити вплив тіотриазоліну на метаболічні порушення в щурів за умов отруєння парацетамолом на фоні тривалого введення натрію нітриту.

Матеріал і методи

Досліди проводили на білих статевозрілих щурах-самцях масою 180-220 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію і вільному доступі до води [2, 11]. Піддослідних щурів поділили на 4 групи: I – контрольні, яким вводили 2 % розчин крохмалю; II – уражені парацетамолом шляхом дворазового внутрішньошлункового введення тваринам суспензії парацетамолу у 2 % розчині крохмалю в дозі 1250 мг/кг маси тіла (1/2 LD₅₀), III – уражені парацетамолом після попереднього введення натрію нітриту в дозі 25 мг/кг внутрішньошлунково протягом 7-ми діб, IV – уражені парацетамолом після попереднього введення натрію нітриту та за корекції тіотриазоліном внутрішньом'язовим введенням 2,5 % його розчину з розрахунку 50 мг/кг щоденно протягом усього терміну експерименту.

Тварин виводили з експерименту на 1-шу, 3-тю і 5-ту доби з моменту припинення ураження шляхом етаназії за умов тіопенталового наркозу (50 мг/кг). Усі експерименти проводили відповідно «Науково-практичних рекомендацій з утримання лабораторних тварин та роботи з ними» [11].

Дослідженню підлягали печінка і сироватка крові. Визначали вміст дієнових кон'югатів (ДК) [5], ТБК-активних продуктів [12], активність супероксиддисмутази (СОД) [9], каталази (КТ) [3, 10]. Стан глутатіонової ланки антиоксидантної системи вивчали за активністю глутатіонпероксидази і глутатіонредуктази за кількістю НАДЧН, що витрачається у ферментативній реакції відновлення окисненого глутатіону [7] та вмістом відновленого глутатіону (Г-SH), який визначали згідно з методикою G.L. Ellman [10], активність сукцинатдегідрогенази (СДГ) – за реакцією відновлення ферриціаніду калію, розчин якого має жовте забарвлення, до безбарвного ферроціаніду калію сукцинатом під дією СДГ [4], цитохромоксидази (ЦХО) за реакцією окиснення диметил-п-фенілендіаміну [6].

Кількісні показники обробляли статистично [8]. Достовірність різниці між порівнювальними величинами визначали за t-критерієм Стьюдента.

Обговорення результатів дослідження

Отримані результати показують, що інтоксикація тварин парацетамолом на тлі нітритної інтоксикації супроводжується активацією вільнорадикального окиснення ліпідів у плазмі крові та печінці, про що свідчить достовірне збільшення вмісту ДК протягом всього експерименту (табл.). У плазмі крові тварин III групи показники ДК становили 235 % і 253 % від норми на 1-шу та 3-тю доби дослідження, що достовірно вище від показників контрольних тварин, а також тварин II групи. На 5-ту добу нами зафіксовано зниження вмісту ДК порівняно з тваринами II групи, однак він залишався достовірно вищим від рівня здорових тварин. Така ж тенденція відмічається і в печінці. Концентрація ТБК-активних продуктів у тварин III групи також зростала значно інтенсивніше, ніж групи II. Зокрема, у плазмі крові ми відмітили зростання у 2,3 раза на 1-шу добу, 3,8 раза на 3-тю і 3,2 раза на 5-ту доби дослідження. У печінці показник також становив 225 %, 284 % і 266 % від норми.

Токсичне ураження щурів парацетамолом на тлі нітритної інтоксикації супроводжувалася вираженим пригніченням компонентів першої ланки АОС у піддослідних тварин (табл.). У плазмі крові активність СОД знижувалася на 1-шу добу в 1,5 раза, на 3-тю – в 1,7 раза і до 5-ї доби за-

лишалася на цьому ж рівні. Ще більших змін зазнавала активність СОД у печінці – зниження на 1-шу добу у 2,3 раза, 3-тю – 2,7, 5-ту – 2,6 раза. Зміни виявились достовірними стосовно контрольних і тварин II групи.

Для забезпечення повноцінної захисної функції СОД необхідні механізми знешкодження пероксиду гідрогену, оскільки акумуляція H_2O_2 в клітині значно інгібує даний фермент [15]. Каталізує реакцію розкладання пероксиду гідрогену до води КТ і, таким чином, разом із СОД ще на стадії зародження вона блокує ланцюг пероксидного окиснення [3, 10]. За попереднього уведення нітритів спостерігалось значно суттєвіше пригнічення ензимної активності в крові – показник становив 28, 31 і 37 % від рівня здорових тварин. Активність КТ у печінці також достовірно знижувалася, причому більш виражено у тварин III групи з максимумом на 3-тю добу (показник склав 35 % від норми).

Останньою ланкою захисту клітин від перекиснення є система глутатіону, яка включає ферменти глутатіонпероксидазу та глутатіонредуктазу [7], а також неферментний компонент – відновлений глутатіон. Попереднє уведення натрію нітриту спричинило ще більше зниження глутатіонпероксидазної активності вже з 1-ї доби після завершення токсичної дії патогенних чинників. Показник становив 69 % від норми проти 97 % у тварин, яким ураження парацетамолом моделювали без попереднього уведення натрію нітриту. Спостерігалось також зниження ГР протягом всього експерименту, причому попереднє уведення нітритів призвело до більш виражених змін цього показника і до 5-ї доби він становив лише 19 % від норми, що достовірно менше, ніж у тварин II групи. Зважаючи на ці зміни, логічним є також виявлене зниження концентрації відновленого глутатіону. За попереднього уведення натрію нітриту він ще більше знижувався і становив 73, 62 і 43 % від рівня контрольних тварин.

Суттєвих порушень зазнавали також процеси енергоутворення, на що вказує зниження активності СДГ і ЦХО, найбільш виражене у тварин на фоні нітритної інтоксикації.

Отже, токсичне ураження парацетамолом на тлі нітритної інтоксикації призводить до суттєвих змін перебігу процесів ліпопероксидації, пригнічення ферментів системи антиоксидного захисту, порушення активності ферментів енергозабезпечувального окиснення.

В експериментальних та клінічних дослідженнях тіотриазоліну було доведено, що препарат має регулюючий вплив на білковий, ліпідний, вуглеводний, енергетичний обміни речовин, збільшує

Таблиця

Вплив тіотриазоліну на вміст продуктів ПОЛ та стану АОС в крові і гомогенаті печінки білих щурів за умов гострого токсичного ураження ацетамінофеном та при попередньому введенні натрію нітриту, (M±m)

Показник	Досліджуваний параметр	Групи тварин													
		Інтактні, n=10	Парацетамол після 7-ми денного введення натрію нітриту			Парацетамол після 7-ми денного введення натрію нітриту+корекція тіотриазоліном			Парацетамол після 7-ми денного введення натрію нітриту						
			1-а доба, n=8	1-а доба, n=7	1-а доба, n=6	1-а доба, n=9	3-я доба, n=8	5-а доба, n=8	1-а доба, n=10	1-а доба, n=8	1-а доба, n=7	1-а доба, n=6			
ДК ($\times 10^3$ ум.од./л)	Сироватка крові	2,04±0,04	4,79±0,14	4,79±0,14	4,79±0,14	4,33±0,11**	4,48±0,05	3,42±0,04*	4,79±0,14	4,79±0,14	4,79±0,14	4,79±0,14	4,79±0,14	4,79±0,14	4,79±0,14
ДК ($\times 10^3$ ум.од./кг)	Гомогенат печінки	0,86±0,03	1,61±0,03**	1,61±0,03**	1,61±0,03**	0,43±0,006**	0,62±0,027**	0,64±0,046**	1,61±0,03**	1,61±0,03**	1,61±0,03**	1,61±0,03**	1,61±0,03**	1,61±0,03**	1,61±0,03**
ТБК-активні продукти, (мкмоль/л)	Плазма крові	4,75±0,14	10,72±0,78**	10,72±0,78**	10,72±0,78**	8,68±0,14**	13,35±0,22**	7,69±0,18**	10,72±0,78**	10,72±0,78**	10,72±0,78**	10,72±0,78**	10,72±0,78**	10,72±0,78**	10,72±0,78**
ТБК-активні продукти, (мкмоль/кг)	Гомогенат печінки	1,16±0,07	2,61±0,17**	2,61±0,17**	2,61±0,17**	2,27±0,14	2,6±0,09**	1,79±0,09**	2,61±0,17**	2,61±0,17**	2,61±0,17**	2,61±0,17**	2,61±0,17**	2,61±0,17**	2,61±0,17**
СОД, (ум.од./л)	Кров	0,62±0,006	0,41±0,005**	0,41±0,005**	0,41±0,005**	0,49±0,005**	0,42±0,016**	0,57±0,012**	0,41±0,005**	0,41±0,005**	0,41±0,005**	0,41±0,005**	0,41±0,005**	0,41±0,005**	0,41±0,005**
СОД, (ум.од./кг)	Гомогенат печінки	3,88±0,2	1,69±0,24**	1,69±0,24**	1,69±0,24**	1,82±0,09	2,36±0,12**	2,94±0,14**	1,69±0,24**	1,69±0,24**	1,69±0,24**	1,69±0,24**	1,69±0,24**	1,69±0,24**	1,69±0,24**
Каталаза, (мкат/л)	Кров	0,153±0,011	0,043±0,008**	0,043±0,008**	0,043±0,008**	0,132±0,005**	0,077±0,007**	0,131±0,005**	0,043±0,008**	0,043±0,008**	0,043±0,008**	0,043±0,008**	0,043±0,008**	0,043±0,008**	0,043±0,008**
Каталаза, (мкат/кг)	Гомогенат печінки	5,79±0,23	2,72±0,37**	2,72±0,37**	2,72±0,37**	3,68±0,14**	3,89±0,11**	4,86±0,16**	2,72±0,37**	2,72±0,37**	2,72±0,37**	2,72±0,37**	2,72±0,37**	2,72±0,37**	2,72±0,37**
ГП, ммоль/(хв×кг)	Гомогенат печінки	1,036±0,015	0,71±0,018**	0,71±0,018**	0,71±0,018**	0,804±0,018**	0,739±0,012**	0,69±0,017**	0,71±0,018**	0,71±0,018**	0,71±0,018**	0,71±0,018**	0,71±0,018**	0,71±0,018**	0,71±0,018**
ГР, ммоль/(хв×кг)	Гомогенат печінки	13,15±0,41	7,05±0,38**	7,05±0,38**	7,05±0,38**	9,26±0,14**	9,89±0,16**	11,02±0,26**	7,05±0,38**	7,05±0,38**	7,05±0,38**	7,05±0,38**	7,05±0,38**	7,05±0,38**	7,05±0,38**
ВГ, (ммоль/кг)	Гомогенат печінки	3,99±0,15	2,91±0,04**	2,48±0,03**	2,48±0,03**	4,29±0,13**	2,94±0,04**	2,56±0,07**	2,91±0,04**	2,91±0,04**	2,91±0,04**	2,91±0,04**	2,91±0,04**	2,91±0,04**	2,91±0,04**
СДГ, ммоль/(кг×хв)	Гомогенат печінки	9,18±0,31	3,26±0,15*	3,59±0,11*	3,59±0,11*	6,34±0,16**	7,18±0,19**	7,42±0,24**	3,26±0,15*	3,26±0,15*	3,26±0,15*	3,26±0,15*	3,26±0,15*	3,26±0,15*	3,26±0,15*
ЦХО, ммоль/(кг×хв)	Гомогенат печінки	9,06±0,11	3,90±0,21*	2,84±0,11*	2,84±0,11*	6,52±0,18**	7,46±0,20**	7,54±0,21**	3,90±0,21*	3,90±0,21*	3,90±0,21*	3,90±0,21*	3,90±0,21*	3,90±0,21*	3,90±0,21*

Примітка. 1 – * - різниця достовірна по відношенню до контрольних тварин; 2 – ** – різниця достовірна по відношенню до тварин, уражених парацетамолом на фоні нітритної інтоксикації

компенсаторну активацію анаеробного гліколізу, зменшує пригнічення процесів окиснення в циклі Кребса, сприяє збереженню АТФ у тканинах, має виражену антиоксидантну активність, імуномодуючу дію, підвищує реологічні властивості крові [13]. У зв'язку з цим, ми вирішили дослідити, яким чином він впливає на досліджувані показники тварин різних вікових груп.

Як видно з таблиці, тіотриазолін знижував високу концентрацію ТБК-активних продуктів як у сироватці крові, так і в печінці уражених нітридами та парацетамолом шурів. У сироватці крові даний показник вірогідно знизився на 1-шу, 3-тю та 5-ту доби експерименту на 19 %, 25,6 % та 48,4 % відповідно, відносно аналогічного показника в групі отруєних тварин. У гомогенаті печінки концентрація ТБК-активних продуктів вірогідно знизилася на 21 % через 3 доби після припинення отруєння тварин і введення їм тіотриазоліну та на 41,9 % на 5-ту добу дослідження. Показники в зазначені терміни вірогідно відрізнялись від аналогічних у групі тварин, яким не проводилася корекція.

Сприятливий вплив проявив тіотриазолін і на концентрацію ДК. На 1-шу добу спостереження в сироватці крові даний показник вірогідно знизився на 9,6 % порівняно з ураженими тваринами і максимально був наближений до контрольного показника. Концентрація ДК у плазмі крові на 3-тю та 5-ту доби дослідження становила 13,3 % та 22,1 %.

Вірогідно зменшилася концентрація ДК у гомогенаті печінки після введення в організм отруєних тварин тіотриазоліну. Концентрація ДК в печінці на 73,3 %, 74,1 % і 73,7 % (1-ша, 3-тя та 5-та доби відповідно) виявилася вірогідно нижчою рівня отруєних тварин і наближалася до концентрації контрольних тварин. Таким чином, можна констатувати, що тіотриазолін мав ефективний вплив на процеси ВРО, знижуючи високий вміст у тканинах уражених тварин ТБК-активних продуктів та ДК.

Змінювалися під впливом тіотриазоліну показники ферментативної ланки антиоксидантної системи (табл.). Активність СОД у гомогенаті печінки поступово зростала і на 5-ту добу сягнула 97,3 % від рівня уражених тварин.

При дослідженні впливу тіотриазоліну на глутатіонову систему нами встановлено, що застосування даного препарату призвело до вірогідного зростання активності ГП та ГР, а також концентрації G-SH.

У тварин, яким вводили препарат, активність ГП зростала на 1-шу, 3-тю та 5-ту доби на 13,2, 44,1 69,5 % відповідно порівняно з аналогічним

показником уражених тварин і наближалася до контрольного показника.

У плазмі крові при введенні тіотриазоліну отруєним тваринам активність ГР вірогідно зростала в 1,3 раза на 1-шу добу експерименту, у 2,2 та 4,4 раза на 3-тю та 5-ту добу від початку припинення введення даного препарату і токсинів. Усі дані були статистично вірогідні по відношенню до аналогічного показника в групі нелікованих тварин.

Такий ефект можна вважати нейтралізації тіотриазоліном наслідків парацетамолу та продуктів його розпаду, а також солей важких металів, що призводить до зменшення вмісту відновлених форм нікотинамідних коферментів, які беруть участь у забезпеченні протонами водно процесу відновлення глутатіону. На це вказує вірогідне зростання концентрації G-SH у групі тварин, яким проводили корекцію по відношенню до групи нелікованих тварин. Так, на 1-шу добу спостереження концентрація G-SH зросла на 47,4 %, на 3-тю добу на 18,5 %, на 5-ту на – 48,8 %.

Позитивних змін зазнавали і показники енергозабезпечення. Так, сукцинатдегідрогеназна активність зросла на 1-шу, 2-гу та 3-тю доби в 1,94, 2,0 та 2,07 раза. Цитохромоксидазна активність також максимально зростала і становила на 1-шу, 2-гу та 3-тю доби: 67,17 %, 162,67 % та 87,09% відносно III групи піддослідних тварин.

Таким чином, корекція тіотриазоліном сприяла частковому відновленню показників антиоксидантної системи і енергозабезпечувального окиснення, порушених токсичною дією парацетамолу на тлі нітритної інтоксикації.

Висновки

1. Застосування тіотриазоліну має інгібуючий вплив на інтенсивність пероксидного окиснення білків, що може бути результатом нормалізації препаратом активності антиоксидантної системи захисту.

3. Тіотриазолін має ефективний вплив на процеси вільнорадикального окиснення, знижуючи високий вміст продуктів ліпопероксидації в тканинах уражених тварин.

Перспективи подальших досліджень

Будуть продовжені дослідження в наміченому напрямку.

Література. 1. Гепатопротектори-антиоксиданти в терапії больных с хроническими диффузными заболеваниями печени / И. И. Дегтярева, И. Н. Скрыпник, А. В. Не-войт [и др.] // Но-вые медицинские технологии. – 2002. – № 2. – С. 18-23. 2. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / За ред. О. В. Стефанова. – К. : “Авіцена”, 2001. – С. 115-128. 3. Дудин В. И. Колориметричес-

кое определение перекиси водорода при измерении активности каталазы в крови / В. И. Дудин // Проблемы биологии продуктивных животных. – 2008. – № 2. – С. 96-99.

4.Ещенко Н. Д. Определение количества янтарной кислоты и активности сукцинатдегидрогеназы / Н. Д. Ещенко, Г. Г. Вольский // Методы биохимических исследований. – Л. : Изд-во Ленинградского университета, 1982. – С. 207-210.

5.Колесова О. Е. Перекисное окисление липидов и методы определения продуктов липопероксидации в биологических средах / О. Е. Колесова, А. А. Маркин, Т. Н. Федорова // Лаб. дело. – 1984. – № 9. – С. 540–546.

6.Кривченкова Р. С. Определение активности цитохромоксидазы в суспензии митохондрий / Р. С. Кривченкова // Современные методы в биохимии // Под ред. В. Н. Ореховича. – М. : Медицина, 1977. – С. 47–49.

7.Круглікова Г. О. Методи визначення активності глутатіонпероксидази та глутатіонредуктази / Г. О. Круглікова, У. М. Штутман // Український біохімічний журнал. – 1976. – Т. 68, № 2. – С. 223–228.

8.Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич – К. : Морион, 2000. – 320 с.

9.Макаревич О. П. Активность супероксиддисмутазы крови в острый период различных заболеваний / О. П. Макаревич, П. П. Голиков // Лаб. дело. – 1983. – № 6. – С. 24–27.

10.Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова, В. Е. Токарев // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16–18.

11.Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / [Кожем'якін Ю. М., Хромов О. С., Філоненко М. А., Сайфетдінова Г. А.]. – К. : Авіцена, 2002. – 156 с.

12.Стальная И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили // Современные методы в биохимии // Под ред. В. Н. Ореховича. – М. : Медицина, 1977. – С. 66–68.

13.Тиотриазолин — создание, механизм действия, достижения и перспективы применения в медицине / А. Д. Визир, В. А. Визир, В. В. Дунаев, И. А. Мазур // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики. Збірник наукових статей. – 2002. – Вип. 8. – С. 3-11.

14.Трахтенберг І. М. Нариси вікової токсикології / за ред. І. М. Трахтенберга. – К. : „Авіцена”, 2005. – 256 с.

15.Чевари С. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах / С. Чевари, И. Чаба, Й. Секей // Лаб. дело. – 1985. – № 11. – С. 678–681.

16.Cohen S. D. Acetaminophen induced hepatotoxicity / S. D. Cohen, D. J. Hoivik, E. A. Khairallah // Toxicology of the Liver. – Raven Press, New York, 1998. – P. 159–186.

17.Lieber C. S. Cytochrome P-450E1: its physiological and pathological role / C. S. Lieber // Physiological reviews. – 1997. – Vol. 77, № 2. – P. 518–544.

18.Paracetamol toxicity: epidemiology, prevention and costs to the health-care system / C. L. Sheen, J. F. Dillon, D. N. Bateman [et al.] // Q. J. Med. – 2002. – Vol.

95, № 9. – P. 609–619.

19.Thomsen M. S. Oxidative metabolism of acetaminophen (paracetamol) to a reactive species: Involved cytochrome P-450 enzymes and target toxicity related to covalent binding / M. S. Thomsen // Ugeskr. Laeger. – 1996. – Vol. 158, № 28. – P. 4095–4096.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У ЖИВОТНЫХ ПРИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЯХ ПАРАЦЕТАМОЛОМ НА ФОНЕ ИНТОКСИКАЦИИ НИТРИТОВ И КОРРЕКЦИИ ТИОТРИАЗОЛИНОМ

Л.А. Пацкань, И.М. Клищ

Резюме Исследовано влияние тиотриазолина на метаболические нарушения у крыс с острым поражением парацетамолом на фоне длительного введения натрия нитрита. Установлено, что коррекция тиотриазолином способствует снижению активности перекисного окисления липидов, частично восстановлению состояния антиоксидантной системы и энергообеспечения.

Ключевые слова: тиотриазолин, парацетамол, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система, гепатотоксичность, нитриты, коррекция.

METABOLIC DISORDERS IN ANIMALS UNDER ACUTE PARACETAMOL POISONING ON THE BACKGROUND OF NITRITE INTOXICATION AND THEIR CORRECTION THIOTRIAZOLINE

L.A Patskan, I.M. Klishch

Abstract. The influence of thiotriazoline on metabolic abnormalities in rats with acute lesions by paracetamol on the background of prolonged administration of sodium nitrite was investigated. Also was founded that thiotriazolin correction helps to reduce activity of lipid peroxidation and the partial restoration of the antioxidant system and power supply as well.

Key words: thiotriazolin, paracetamol, lipid peroxidation, antioxidant system, hepatotoxicity, nitrites, correction.

SHEI “Ternopil State Medical University named by I.Ya. Horbachevskyy Health Ministry of Ukraine”

Clin. and experim. pathol.- 2012.- Vol.11, №4 (40).-P.105-109.

Надійшла до редакції 07.02.2012

Рецензент – проф. С.С.Ткачук

© Л.О. Пацкань, І.М. Клищ, 2012

УДК 616.8–009.1:616.711.6–007.271–053

Ю. Е. Педаченко^{1,2}**Е. П. Красиленко**^{1,3}

1 - ГУ «Институт нейрохирургии имени акад. А. П. Ромоданова НАМН Украины»

2 - Национальная академия последипломного образования имени П. Л. Шупика МЗ Украины

3 - ГУ «Институт ядерной медицины и лучевой диагностики НАМН Украины»

ДВИГАТЕЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ СТЕНОЗЕ ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНОГО СТОЛБА У ЛИЦ РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

Ключевые слова: стеноз позвоночного канала, нейрогенная перемежающаяся хромота, парез, возрастные группы

Резюме. Двигательные нарушения являются частым симптомом стеноза позвоночного канала. Они нередко обуславливают инвалидизацию больных и снижают качество их жизни. Из 570 больных со стенозом позвоночного канала частота встречаемости двигательных нарушений превышает 60%. Их особенностью является нарастание при ходьбе и физических нагрузках и регресс в положении лёжа. При этом они носят умеренный характер и не достигают степени плеггии. Парезы при стенозе позвоночного канала на поясничном уровне в большинстве случаев обусловлены радикулопатией и лишь в 9% случаев радикуломиелопатией. Наибольшая выраженность двигательных нарушений отмечается у пациентов среднего и пожилого возрастов.

Вступление

В современной медицине всё большую актуальность приобретает прогноз проводимого лечения. Так как в нейрохирургии, в частности, имеется явная тенденция количественного роста как жизнеспасующих ургентных оперативных вмешательств, так и плановых операций, то вопросы оценки качества лечения выходят за общепринятые показатели летальности и включают в себя также качество жизни оперированного пациента.

Показатель качества жизни является весьма расплывчатым. Что следует понимать под качеством жизни? Отсутствие дефекта или, для нейрохирургических больных, – очагового неврологического дефицита? Возможность возвратиться к обычной жизни? Психологическое состояние больного – доволен он или нет проведенным лечением? Как показывает практика, данный показатель является крайне специфичным. С одной стороны он субъективен – человек с оставшимся неврологическим дефектом может быть чрезвычайно довольным проведенным лечением, так как оно несколько облегчило тот или иной симптом, а человек с вроде бы отличным исходом (отсутствием боли, неврологического дефицита) высказывает недовольство отношением медперсонала, бытовыми условиями в отделении etc. С другой стороны ещё классики писали, что лечить надо «больного, а не болезнь» и довольный проведенным лечением человек с худшими объективными показателями будет чувствовать себя лучше «здорового недовольного».

© Ю. Е. Педаченко, Е. П. Красиленко, 2012

Встающие перед практическим врачом задачи прогнозирования результата лечения, оценки качества проведенного лечения с целью совершенствования подходов и методик не до конца решены. Об этом свидетельствует большое количество самых разнообразных шкал, каждая из которых учитывает тот или иной аспект качества жизни и проведенного лечения и в то же время не является всеобъемлющей, так как описывает какой-либо из аспектов понятия «качество жизни», не учитывая другие.

Несмотря на несовершенство существующих шкал, их нельзя не использовать, так как только с их помощью становится возможным объективизировать состояние больного, оценить изменения его самочувствия и сделать непредвзятые выводы относительно эффективности оказанной медицинской помощи конкретному больному, а в совокупности – дать оценку методам лечения в целом.

Шкала MacNab в связи со своей простотой широко используется для оценки результатов оперативного лечения поясничного отдела позвоночника. Впервые опубликована в журнале J Bone Joint Surg Am в 1971 году [1].

Согласно критериям шкалы MacNab выделяют 4 возможных результата проведенного лечения:

1. Отличный – нет боли, нет ограничений подвижности, возврат к обычной работе и уровню активности

2. Хороший – редкие/периодические некорешковые боли, улучшение имевшейся симптоматики, возвращение к работе (незначительные ограничения)

3. Удовлетворительный – некоторое улучшение функциональной активности, остаётся нетрудоспособным/прикованным к креслу

4. Плохой – сохраняются симптомы компрессии корешка, необходимо повторное оперативное вмешательство

Недостатками шкалы мы считаем её некоторую субъективность. Также возникает вопрос как оценивать результат лечения у лиц, которые на момент операции не являются нетрудоспособными и прикованными к креслу. Даже при отсутствии динамики результат по шкале MacNab будет хорошим, что не соответствует действительности.

Более адекватным будет посиндромная оценка клинических проявлений до и после операции. Так, если рассмотреть двигательную функцию, то общепринятой является шкала предложенная American Spinal Injury Association и получившая название шкалы ASIA. В каждой группе мышц движения оцениваются по 6-балльной шкале (от 0 до 5): 0 – отсутствие движения, полный паралич

1 – пальпируемое или видимое напряжение мышц; 2 – выраженный парез; активные движения возможны при исключении влияния силы тяжести; 3 – умеренный парез; активные движения возможны с преодолением силы тяжести; 4 – лёгкий парез; активные движения возможны с преодолением сопротивления; 5 – норма

Так как изначально шкала была разработана для оценки повреждений спинного мозга на шейном уровне, то исследование должно включать 10 мышечных групп с двух сторон. Максимальный балл 100 соответствует норме, в то время как 0 – тетраплегии. При стенозе позвоночного канала на поясничном уровне нет необходимости определять силу и движения в верхних конечностях. Соответственно, в случаях, когда имеются явления пареза в тех или иных мышцах ноги, возникает необходимость оценки силы до и в различные периоды после операции. Если отмечается полное восстановление – 5 баллов, то результат следует считать отличным, частичный – хороший, улучшение в одних группах мышц, при отсутствии такового в других – удовлетворительным, отсутствие динамики либо нарастание пареза – неудовлетворительным.

Цель исследования

Оценить характер и степень двигательных нарушений у больных стенозом позвоночного канала в различных возрастных группах.

Материал и методы

Нами оценены исходы хирургического лечения 570 больных со стенозом поясничного отдела позвоночного канала в возрасте от 16 до 80 лет (по данным клиники лазерной и малоинвазивной спинальной нейрохирургии ГУ «Институт нейрохирургии им. А.П. Ромоданова НАМН Украины» с 2002 по 2011 гг. Все больные распределены на возрастные группы (ВГ) в соответствии с классификацией ВОЗ (1983 г.): молодой возраст \bar{I} 15 - 29 лет (ВГ-1) – 29 человек, зрелый возраст \bar{I} 30 - 44 года (ВГ-2) – 197 человек; средний возраст \bar{I} 45 - 59 лет (ВГ-3) – 250 человек, пожилой возраст \bar{I} 60 - 74 года (ВГ-4) – 89 человек, старческий возраст от 75 лет (ВГ-5) – 5 человек.

Обсуждение результатов исследования

Средний возраст оперированных - 48 ± 12 лет. Распределение по полу (мужчины / женщины) соответствовало 53,7 / 46,3.

Частота двигательных нарушений у больных разных возрастных групп представлена в таблице 1.

В отдельных возрастных группах (ВГ-5), как видно из таблицы 1, частота парезов при нагрузке достигает 80%. Распределение больных с компрессионной монорадикулопатией по силе миотома (по шкале ASIA) представлено в таблице 2.

Как следует из представленных данных (таблица 2), даже «на высоте» клинических проявлений при максимально переносимой нагрузке у основной массы (4/5) больных отмечались легкие нарушения функции миотома.

Так как изначально шкала ASIA была разработана для оценки повреждений спинного мозга на шейном уровне, тестирование должно проводиться по 20 миотомам - по 5 на каждой руке (m.m. biceps et brachioradialis, m.m. extensor carpi radialis longus et brevis, m. triceps, m. flexor digitorum profundus, m.abductor digiti minimi) и по 5 на каждой ноге (m. iliopsoas, m. quadriceps, m. tibialis anterior, m. extensor hallucis longus, m.m. gastrocnemius et soleus). При этом максимальный суммарный балл мышечной силы, определяемый по шкале ASIA, равен 100 (что соответствует норме), а минимальный - 0 (тетраплегия) [5].

При стенозе позвоночного канала на поясничном уровне, проявляющемся полирадикулярной или радикуломиелопатической симптоматикой, как правило, нет необходимости оценивать двигательную функцию верхних конечностей (табл. 3).

В модифицированном варианте шкалы ASIA мы считали общий балл мышечной силы ног нормальным при показателе 50. Лёгкий парез диагностировали при 40-49 баллах; умеренный – при 30-39 баллах, выраженный – при 10-29 баллах.

Таблица 1

Частота парезов у больных со стенозом поясничного отдела позвоночного канала в разных возрастных группах

ПАРЕЗЫ			ВОЗРАСТНЫЕ ГРУППЫ					ВСЕГО
			ВГ-1	ВГ-2	ВГ-3	ВГ-4	ВГ-5	
			29	197	250	89	5	570
как симптом радикулопатии	до нагрузки	n	10	72	131	46	3	262
		%	34,5	36,5	53,7	52,3	60,0	46,0
	после нагрузки	n	10	84	160	64	4	322
		%	34,5	42,6	64,0	71,9	80,0	56,5
как симптом радикуломиелопатии	до нагрузки	n	1	10	16	2	0	29
		%	3,4	5,1	6,4	2,3	0	5,1
	после нагрузки	n	1	13	28	9	1	52
		%	3,4	6,6	11,2	10,1	20,0	9,1

Таблица 3

Мышцы, тестируемые при оценке двигательной функции нижних конечностей

мышцы	иннервация	функция
<i>m. iliopsoas</i> (подвздошно-поясничная мышца)	L ₁ -L ₄ , поясничное сплетение (r.r. muscularis)	сгибает бедро в тазобедренном суставе, вращая его наружу; при фиксированном бедре обеспечивает наклон туловища вперед
<i>m. quadriceps femoris</i> (четырёхглавая мышца бедра)	L ₂ -L ₄ , n. femoralis	разгибает голень в коленном суставе, сгибает бедро
<i>m. tibialis anterior</i> (передняя большеберцовая мышца)	L ₄ -S ₁ , n. peroneus profundus	разгибает стопу в голеностопном суставе, супинируя ее
<i>m. extensor hallucis longus</i> (длинный разгибатель большого пальца стопы)	L ₄ -S ₁ , n. peroneus profundus	разгибает первый палец (пальцы?) стопы
1. <i>m. gastrocnemius</i> (икроножная мышца) 2. <i>m. soleus</i> (камбаловидная мышца)	1) L ₄ -S ₂ , n. tibialis 2) L ₄ -S ₂ , n. tibialis	1. Сгибает голень и стопу 2. Сгибает стопу

Суммарный балл ниже 10 свидетельствует о выраженном нижнем парапарезе с плегией как минимум одного из тестируемых миотомов (табл.4).

Как и у пациентов с монорадикулярной симптоматикой, степень двигательного дефицита преимущественно невысокая. У значительного числа пациентов парезы нестойкие, регрессируют после отдыха (синдром нейрогенной перемежающейся хромоты) и выявляются только при осмотре, проводимом после функциональной пробы (нагрузка ходьбой на дистанцию, превышающую индивидуально переносимую).

Следует также отметить возраст-зависимое повышение частоты парезов, которые являются проявлением полирадикулярной или радикуломиелопатической симптоматики. Мы отмечаем эту закономерность наряду с ростом частоты полисегментарных и комбинированных (в централь-

ной и латеральных зонах) стенозов позвоночного канала в старших возрастных группах [6].

Одной из причин на наш взгляд являются сопутствующие нарушения спинального кровообращения, которые находятся в стадии компенсации. Наличие пареза не только в одном миотоме, соответствующем компремированному корешку, но и в соседнем, иннервируемом смежным корешком, является характерной чертой венозной радикулопатии, отображающей распространение венозного стаза проксимальнее зоны стеноза [7].

Выводы

1. Снижение мышечной силы при стенозе позвоночного канала позвоночного столба является весьма частым симптомом и встречается более чем у 60% больных.

2. Снижение мышечной силы в подавляющем

Таблица 2

Динамика распределения больных разных возрастных групп с парезом, обусловленным компрессионной монорадикулопатией, по силе* миотома (по шкале ASIA)

Число больных с парезом в возрастных группах	Сила миотома (баллы)	До операции	
		n	%
ВГ-1 (n=9)	5	0	–
	4	7	87,8%
	3	2	22,2%
	2	0	–
	1	0	–
	0	0	–
	средний балл	3,8	100%
ВГ-2 (n=61)	5	0	–
	4	46	75,5%
	3	8	13,1%
	2	3	4,9%
	1	4	6,5%
	0	0	–
	средний балл	3,4	100%
ВГ-3 (n=97)	5	0	–
	4	76	78,4%
	3	13	13,5%
	2	5	5,1%
	1	3	3%
	0	0	–
	средний балл	3,7	100%
ВГ-4 (n=39)	5	0	–
	4	38	97,4%
	3	0	–
	2	0	–
	1	1	0,6%
	0	0	–
	средний балл	3,9	100%
ВГ-5 (n=2)	5	0	–
	4	1	50%
	3	1	50%
	2	0	–
	1	0	–
	0	0	–
	средний балл	3,5	100%
Всего больных (n=207)	5	0	–
	4	167	80,7%
	3	24	11,7%
	2	8	3,8%
	1	8	3,8%
	0	0	–
	средний балл	3,7	100%

Примечание. *сила мышц оценивалась после нагрузки ходьбой

Таблица 4

Динамика распределения больных разных возрастных групп с компрессионной полирадикулярной и радикуломиелопатической симптоматикой, обусловленной стенозом поясничного отдела позвоночного канала, по суммарному баллу силы мышц* нижних конечностей (по шкале ASIA)

Число больных с ПР и МР в возрастных группах	суммарный балл силы мышц	До операции	
		ПР	РМ
		n	n
ВГ-1 ПР -1 МР -1	50	0	0
	40-49	1	1
	30-39	0	0
	10-29	0	0
	менее 10	0	0
	средний балл у больных с парезом	46,0	45,0
ВГ-2 ПР -23 МР -13	50	0	0
	40-49	20	11
	30-39	3	1
	10-29	0	1
	менее 10	0	0
	средний балл у больных с парезом	43,2	42,5
ВГ-3 ПР -63 МР -28	50	0	0
	40-49	55	25
	30-39	7	2
	10-29	1	1
	менее 10	0	0
	средний балл у больных с парезом	43,4	43,1
ВГ-4 ПР -25 МР -9	50	0	0
	40-49	19	9
	30-39	5	0
	10-29	1	0
	менее 10	0	0
	средний балл у больных с парезом	42,2	43,4
ВГ-5 ПР -2 МР -1	50	0	0
	40-49	2	1
	30-39	0	0
	10-29	0	0
	менее 10	0	0
	средний балл у больных с парезом	45,5	48,0
ВСЕГО ПР -114 МР -52	50	0	0
	40-49	97	47
	30-39	15	3
	10-29	2	2
	менее 10	0	0
	средний балл у больных с парезом	43,3	43,5

Примечание. *сила мышц оценивалась после нагрузки ходьбой. ПР – полирадикулярная симптоматика. РМ – радикуломиелопатическая симптоматика.

більшості випадків стенозу хребтового каналу на поперековому рівні в більшості випадків обумовлені радикулопатією та лише в 9% радикуломиєлопатією.

3. Парези при стенозі позвоночного каналу на поясничному рівні в більшості випадків обумовлені радикулопатією і лише в 9% випадків радикуломиєлопатією.

Перспектива дальніших досліджень

В дальнішому ми плануємо провести дослідження регреса очагової неврологічної симптоматики в катамнезі у оперированих хворих в залежності від типу хірургічного втручання.

Література. 1. Macnab I. Negative disc exploration – an analysis of the cause of nerve root involvement in sixty eight patients. / Macnab I. // J Bone Joint Surg Am. – 1971. – Vol. 53. – 891–903 2. Carragee E. J. Kim DH, (1997) A prospective analysis of MRI findings in patients with sciatica and lumbar disc herniation / Carragee E. J. Kim D. H. // Spine. – 1997. – Vol. 22. – №14. – 1650–1660 3. Stratford P. W. Defining the minimum level of detectable change for the Roland-Morris Questionnaire / Stratford P. W., Binkley J., Solomon P. et al. // Phys Ther. – 1996. – Vol. 76. – 359–365 4. Prolo D. J. Toward uniformity in evaluating results of lumbar spine operations: a paradigm applied to posterior lumbar interbody fusions / Prolo D. J., Oklund S. A., Butcher M. // Spine. – 1986. – Vol. 11. – 601–606 5. Слынько Е. И. Оценка результатов хирургического лечения патологии спинного мозга / Е. И. Слынько // Укр. нейрохірург. журнал. — 2007. — № 4. — С. 471–56 6. Педаченко Ю. Є. Клінічні прояви лігаментозу при стенозі поперекового відділу хребтового каналу у хворих різного віку / Педаченко Ю. Є., Красилєнко О. П. // Український нейрохірургічний журнал. – 2012. – №2. – с. 33–36 7. Шустин В. А. Клиника и хирургическое лечение дискогенных пояснично-крестцовых радикуломиелоишемий / Шустин В. А., Панюшкин А. И. – Л. – с. 176

РУХОВІ ПОРУШЕННЯ ПРИ СТЕНОЗІ ПОПЕРЕКОВОГО ВІДДІЛУ ХРЕБТОВОГО КАНАЛУ В ОСІБ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП

Ю. Є. Педаченко, О. П. Красилєнко

Резюме. Рухові порушення є частим симптомом стенозу поперекового відділу хребтового каналу, які обумовлюють інвалідизацію хворого та знижують якість його життя. З 570 хворих із стенозом поперекового відділу хребта частота рухових порушень перевищує 60%. При цьому вони носять помірний характер та не досягають ступеню плегії. Їх особливістю є наростання під час ходи та фізичних навантажень

та регрес в положенні лежачи. Парези при стенозі хребтового каналу на поперековому рівні в більшості випадків обумовлені радикулопатією та лише в 9% радикуломиєлопатією.

Найбільша вираженість рухових порушень відмічається у хворих середнього та похилого віку. Ключові слова: стеноз хребтового каналу, нейрогенна перемежна кульгавість, парез, вікові групи

Ключові слова: стеноз хребтового каналу, нейрогенна перемежаюча хромота, парез, вікові групи

UDC 616.8–009.1:616.711.6–007.271–053

MOVEMENT DISORDERS AS A SYMPTOM OF LUMBAR SPINAL STENOSIS IN PATIENTS OF DIFFERENT AGE GROUPS

Iu. Pedachenko, O. Krasilenko

Purpose: Evaluate character and degree of movement disorders in patients with lumbar spinal stenosis in different age groups.

Material and methods: Our material consisted of 570 patients with lumbar spinal stenosis aged from 16 till 80 years (Institute of Neurosurgery named after A. P. Romodanov, Kiev), treated from 2002 till 2011.

Results: Movement disorders were revealed in 373 patients (65,4%). In most of cases they were manifested by neurogenic intermittent claudication – pain increased when walking and regressed during rest. After analysis we received the next results – in most cases movement disorders are monoradicular and not severe. We have noted age-dependent increase of paresis incidence, which are the manifestations of polyradicular and radiculomyelopathic symptomatology.

Conclusions: Movement disorders in lumbar spinal stenosis are observed in more incidence more than 60%. Decrease of muscular strength in the most cases is not severe. Only in 9% of cases we have noted radiculomyelopathy.

National Medical Academy of Postgraduate Education named after of P. L. Shupyk of Ministry of Healthcare in Ukraine

Institute of Neurosurgery named after academician A. P. Romodanov of NAMS of Ukraine, Kiev

Institute of Nuclear Medicine and Raiology NAMS of Ukraine

Clin. and experim. pathol.- 2012.- Vol.11, №4 (40).-P.110-114.

Надійшла до редакції 07.02.2012
Рецензент – проф. О. В. Кравченко
© Сва 2012

УДК 616-099-092.9:546.81]:577.12

В.В.ПетриничБуковинський державний медичний
університет, м. Чернівці**ВПЛИВ СВИНЦЮ АЦЕТАТУ НА СТАН
ПЕРОКСИДНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ
ТА ОКИСНОЇ МОДИФІКАЦІЇ БІЛКІВ У
КРОВІ ТА ПЕЧІНЦІ В СТАТЕВОЗРІЛИХ
ЩУРІВ ІЗ РІЗНИМ ТИПОМ
АЦЕТИЛЮВАННЯ****Ключові слова:** ацетилювання,
свинцю ацетат, окиснювальна
модифікація білків, пероксидне
окиснення ліпідів, антиоксидант-
ний захист.**Резюме.** Вивчено показники пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ), антиоксидантного захисту (АОЗ) й окиснювальної модифікації білків (ОМБ) у крові та печінці в статевозрілих щурів за умов підгострого впливу ацетату свинцю з урахуванням типу ацетилювання та дози введення. Встановлено, що при введенні свинцю ацетату в дозах 2,5 мг/кг (1/100 ДЛ₅₀) та 15,5 мг/кг (1/16 ДЛ₅₀) в крові статевозрілих щурів як з „повільним” так і з „швидким” типами ацетилювання спостерігалось зростання показників ПОЛ, ОМБ, різноспрямовані зміни АОЗ, а у печінці – зниження ПОЛ, ОМБ та АОЗ.**Вступ**

Зростаюче антропогенне навантаження на об'єкти навколишнього середовища у вигляді сполук хімічної, фізичної та біологічної природи має досить серйозний характер. Серед багатьох чинників, що впливають на здоров'я людини та середовище її проживання, одну з основних позицій посідають хімічні забруднювачі [3]. Серед техногенних хімічних забруднювачів особливе місце посідають свинець та його сполуки, що характеризуються високою токсичністю та високою здатністю до кумуляції як в екосистемах, так і в організмі людини та тварин. Свинець у 1980 р. ВООЗ був віднесений до пріоритетних забруднювачів навколишнього середовища, що підкреслює його значний вплив на здоров'я населення [10, 15].

Екологічно детерміновані захворювання проявляються далеко не у всіх членів популяції. Вони виникають тільки в тих, хто вирізняється підвищеною чутливістю до конкретних хімічних агентів. Існує думка, що варіації реагування різних індивідумів на фактори зовнішнього середовища можуть бути пов'язані з особливостями генотипу, зокрема з генетично запрограмованою системою біотрансформації, деградації та виведення ксенобіотиків [3]. Однак роль індивідуальної генетичної схильності як причини чутливості організму до впливу токсичних сполук, зокрема важких металів, на сьогодні вивчена недостатньо. Тому дослідження токсичного впливу свинцю ацетату залежно від швидкості ацетилювання є актуальним завданням, вирішення якого дозволить виз-

начити можливі маркери схильності організму до дії вказаної сполуки.

Мета дослідження

Визначити можливу роль фенотипу швидкості ацетилювання у формуванні токсичної дії свинцю ацетату за показниками ПОЛ, АОЗ та ОМБ в крові та печінки у щурів.

Матеріал і методи

Експериментальні дослідження проведені на білих конвенційних аутбредних статевозрілих щурах-самцях, яких утримували на стандартному харчовому раціоні з вільним доступом до води та в стабільних умовах віварію, згідно ОСТ 42 1-88 „Тварини лабораторні. Технологічний процес” з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовуються в експериментах та наукових цілях від 18.03.1986 р., Директиви ЄЕС № 609 від 24.11.1986 р. і наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р. Кількість тварин у статистичній групі становила 6.

Визначення ацетилюючої здатності тварин проводили за допомогою амідопіринового тесту [9]. За кількістю виділеного з сечею N-ацетил-4-аміноантипірину дослідних тварин було розподілено на групи „швидких” та „повільних” ацетиляторів. Підгостру інтоксикацію моделювали шляхом внутрішньоочеревинного введення ацетату свинцю тваринам у дозах 2,5 мг/кг (1/100 ДЛ₅₀) та 15,5 мг/кг (1/16 ДЛ₅₀) впродовж 28 діб.

Контрольним групам тварин замість ацетату свинцю вводили ізотонічний розчин натрію хлориду (внутрішньоочеревинно). Евтаназію щурів виконували через 24 години після останнього введення речовин шляхом декапітації.

Інтенсивність окиснювальної модифікації білків (ОМБ) у крові щурів визначали за методом О.Ю.Дубініної та співавт. [8] у модифікації І.Ф. Мещишена [7]. Вміст у крові продуктів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) – малонового альдегіду (МА) плазми та еритроцитів – визначали за методами Ю.А.Владимирова, А.І.Арчакова [2], дієнових кон'югатів (ДК) – за методом І.А.Волчегорського і співавт. [12].

Стан АОЗ в крові оцінювали за показниками глутатіонпероксидази (ГП) [6], каталази [5] та вмістом вільних HS-груп. В гомогенаті печінки за стандартними методиками визначали інтенсивність ОМБ за показниками АКДНФГОХ та АКДНФГНХ, вміст дієнових кон'югатів (ДК), МА, активність ГП, каталази та концентрацію вільних HS-груп [13]. Рівень дельта-амінолевулінової кислоти (δ -АЛК) у сечі визначали за реакцією з реактивом Ерліха після видалення порфобіліногену й інших речовин, що заважають визначенню, адсорбції їх на активованому вугіллі [4].

Експериментальні дані обробляли статистично з використанням t-критерію Стьюдента. Відмінність між вибірками вважалася вірогідною при $p < 0,05$.

Обговорення результатів дослідження

Результати наших досліджень свідчать, що введення ксенобіотика в дозі 1/100 ДЛ₅₀ супроводжується зростанням у крові показників ОМБ,

ПОЛ та різноспрямованими змінами показників АОЗ у щурів з „повільним” та „швидким” типами ацетилювання. Так, рівень АКДНФГНХ зростав на 4,5 % та 6,8 % відповідно, АКДНФГОХ – на 4,6 % та 11,1 % відповідно, МА у плазмі – на 10,4 % та 14,2 % відповідно. Активність каталази збільшилася на 7,4 % лише у „повільних” тварин. Вміст HS-груп у щурів з „повільним” та „швидким” типами ацетилювання зменшився на 15,3 % та 11,8 % відповідно (рис. 1.А). Спостерігалася тенденція до зниження активності ГП у „повільних” та „швидких” ацетиляторів ($p > 0,05$).

Вміст гемоглобіну вірогідно знижувався в щурів з „повільним” (на 10,8 %) і „швидким” (8,6 %) типами ацетилювання, тоді як рівень загального білку вірогідно зменшився лише у „швидких” ацетиляторів (на 4,5 %).

У печінці щурів з „повільним” та „швидким” типами ацетилювання при введенні свинцю ацетату в дозі 2,5 мг/кг (1/100 ДЛ₅₀) виявлено зменшення вмісту АКДНФГНХ (на 20,4 % та 22,7 % відповідно), АКДНФГОХ (на 23,2 % та 27,7 % відповідно), ДК (на 44,1 % та 24,9 % відповідно), МА (на 22,3% та 15,2 % відповідно), активності каталази (на 15,8 % та 19,2 % відповідно), вмісту HS-груп (на 15,3 % лише у „повільних” ацетиляторів), що є свідченням зниження показників ОМБ, ПОЛ та АОЗ (рис. 1.Б).

Рівень загального білку в печінці вірогідно зріс у „повільних” ацетиляторів (на 13,6 %), тоді як у „швидких” ацетиляторів спостерігалася лише тенденція до його зростання.

Відомо, що при інтоксикації свинцем збільшується виділення із сечею δ -АЛК. У нашому дослідженні введення ацетату свинцю в дозі 2,5

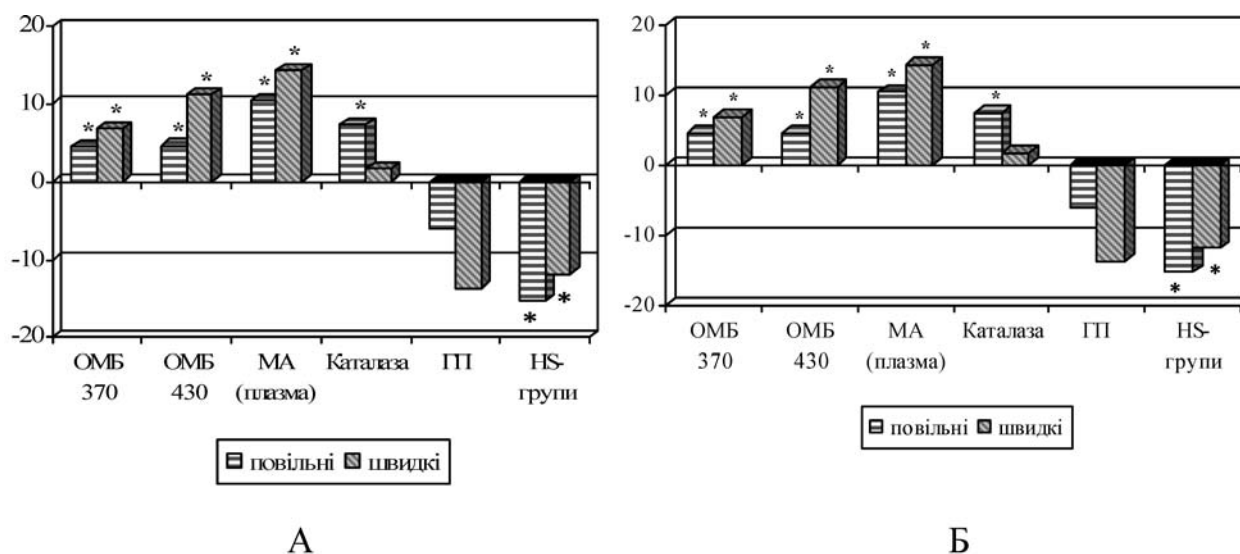


Рис. 1. Стан ОМБ, ПОЛ та АОЗ в крові (А) та печінці (Б) щурів з різним типом ацетилювання при введенні ацетату свинцю в дозі 1/100 ДЛ₅₀ (% по відношенню до контрольних значень)

Примітка. * – різниця вірогідна порівняно з показником у групі контролю ($p < 0,05$)

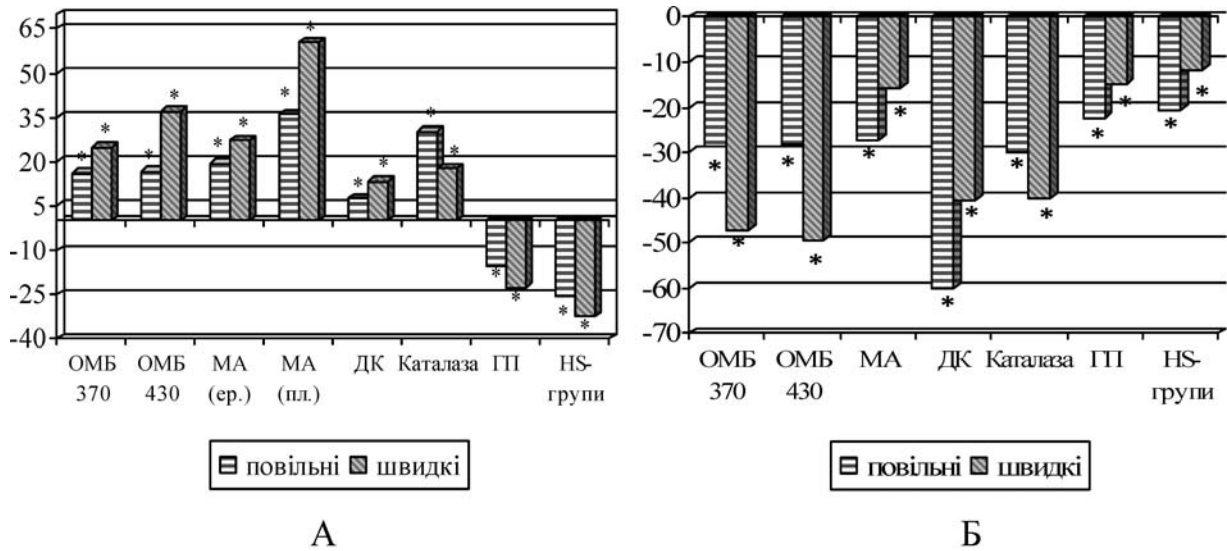


Рис. 2. Стан ОМБ, ПОЛ та АОЗ в крові (А) та печінці (Б) щурів з різним типом ацетилювання при введенні ацетату свинцю в дозі 1/16 ДЛ₅₀ (% по відношенню до контрольних значень)

Примітка. * – різниця вірогідна порівняно з показником у групі контролю (p<0,05)

мг/кг супроводжувалося вірогідним зростанням рівня δ-АЛК в сечі „повільних” та „швидких” ацетиляторів порівняно з контрольними групами. Так, середнє значення вмісту δ-АЛК в сечі тварин з „повільним” типом ацетилювання, яким вводили ацетат свинцю, становило $8,80 \pm 0,51$ мкмоль/г креатиніну, що на 35,4 % вірогідно вище, ніж у групі контролю ($6,50 \pm 0,32$ мкмоль/г креатиніну). У тварин із „швидким” типом ацетилювання рівень δ-АЛК в сечі становив $10,40 \pm 0,55$ мкмоль/г креатиніну, що вірогідно перевищувало показник у „швидких” ацетиляторів контрольної групи ($6,70 \pm 0,39$ мкмоль/г креатиніну) на 55,2 %. Отже, вагоміше зростання показника δ-АЛК в сечі спостерігалось в тварин з „швидким” типом ацетилювання.

При введенні свинцю ацетату в дозі 15,5 мг/кг (1/16 ДЛ₅₀) у крові щурів з „повільним” типом ацетилювання спостерігалось зростання показників ОМБ (вміст АКДНФГНХ та АКДНФГОХ збільшився на 15,9 % та 16,6 % відповідно), ПОЛ (рівень ДК зріс на 7,6 %, МА в еритроцитах – на 19,6 %, МА в плазмі – на 36,1 %), активності каталази – на 30,2 %, знизилась активність ГП (на 15,5 %) та вміст НS-груп (на 25,5 %) порівняно з контролем.

У крові щурів з „швидким” типом ацетилювання рівень АКДНФГНХ вірогідно зріс на 25 %, АКДНФГОХ – на 37,1 %, вміст ДК – на 13,5 %, МА в еритроцитах та у плазмі – на 27,3 % і 60,4 % відповідно. Активність каталази збільшилася на 17,6 %, у той же час активність ГП вірогідно зменшилася на 22,7 %, вміст НS-груп – на 32,3 % порівняно з контролем (рис. 2.А).

Вміст загального білку в крові вірогідно знизився в щурів з „повільним” (на 4,7 %) і

„швидким” (8,3 %) типами ацетилювання. Рівень гемоглобіну в дослідних тварин вірогідно зменшився на 13,6 % та 11,5 % відповідно.

У печінці щурів з „повільним” та „швидким” типами ацетилювання при введенні свинцю ацетату в дозі 2,5 мг/кг (1/100 ДЛ₅₀) виявлено зниження показників ОМБ, ПОЛ та АОЗ. Так, вміст АКДНФГНХ у „повільних” та „швидких” ацетиляторів вірогідно зменшувався (на 28,5 % та 47,3 % відповідно), АКДНФГОХ (на 28,2 % та 49,5 % відповідно), ДК (на 59,9 % та 40,6 % відповідно), МА (на 27,3 % та 15,9 % відповідно), знижувались активність каталази (на 30,1 % та 40,2 % відповідно), ГП (на 22,3 % та 14,9 % відповідно), вміст НS-груп (на 20,8 % та 11,8 % відповідно) (рис. 2.Б).

Рівень загального білку в печінці вірогідно зріс у „повільних” (на 27,6 %) та „швидких” (на 26,7 %) ацетиляторів порівняно з контрольними групами.

Введення ацетату свинцю в дозі 15,5 мг/кг супроводжувалося вірогідним зростанням рівня δ-АЛК в сечі тварин з „повільним” та „швидким” типом ацетилювання порівняно з контрольними групами. Середнє значення вмісту δ-АЛК в сечі тварин з „повільним” типом ацетилювання, яким вводили ацетат свинцю, становило $12,1 \pm 0,47$ мкмоль/г креатиніну, а у тварин із „швидким” типом ацетилювання – $13,30 \pm 0,45$ мкмоль/г креатиніну. У „повільних” та „швидких” ацетиляторів контрольних груп рівень δ-АЛК в сечі становив відповідно $6,50 \pm 0,32$ мкмоль/г креатиніну та $6,70 \pm 0,39$ мкмоль/г креатиніну. Отже, рівень δ-АЛК в сечі дослідних тварин перевищував показники контролю на 86,2 % та 98,5 % відповідно. Таким чином, показник δ-АЛК в сечі тварин зі „швидким” типом ацетилювання зростав вагоміше.

Порушення функціонування клітин при надлишку свинцю в організмі зазвичай пов'язують з універсальним механізмом активації ПОЛ та одночасним пригніченням АОЗ й розвитком оксидативного стресу [1, 14]. Наше дослідження підтверджує даний факт, оскільки при введенні свинцю ацетату в дозах 2,5 мг/кг (1/100 ДЛ₅₀) та 15,5 мг/кг (1/16 ДЛ₅₀) в крові статевозрілих щурів як з „повільним” так і з „швидким” типами ацетилювання спостерігалось зростання показників ПОЛ, ОМБ, зниження активності ГП, вмісту HS-груп та компенсаторне збільшення активності каталази.

Поряд з цим, у печінці „повільних” та „швидких” ацетиляторів при свинцевій інтоксикації виявлено зниження показників ОМБ, ПОЛ та АОЗ, що можливо відбулося за рахунок зростання процесів протеолізу (призвело до зниження ОМБ) та інтенсифікації з подальшим виснаженням роботи АОЗ (зумовило зменшення показників ОМБ, ПОЛ, АОЗ).

Існує припущення, що маркером схильності до дії несприятливих факторів навколишнього середовища, зокрема солей важких металів, може бути „швидкий” тип ацетилювання. Встановлено, що при різноманітних нефропатіях в умовах забруднення навколишнього середовища важкими металами, домінуючим є саме „швидкий” тип [11]. У нашому дослідженні на користь більшої схильності до токсичної дії свинцю ацетату „швидких” ацетиляторів свідчить виразніше зростання ОМБ та ПОЛ в крові зі зменшенням активності ГП, вагомніше зменшення показників ОМБ та активності каталази у печінці, значніше зростання вмісту δ-АЛК в сечі. Тоді як у крові „повільних” ацетиляторів виразніше зростала активність каталази, а у печінці – вагомніше знижувались ПОЛ, активність ГП та вміст HS-груп.

Таким чином, вивчення впливу типу ацетилювання на формування біомаркерів шкідливої дії за умов інтоксикації свинцем ацетату є актуальним і надасть можливість визначити оптимальні шляхи захисту найбільш вразливих груп населення.

Висновки

1. При введенні свинцю ацетату в дозах 2,5 мг/кг (1/100 ДЛ₅₀) та 15,5 мг/кг (1/16 ДЛ₅₀) у „швидких” ацетиляторів на кінець експерименту встановлено виразніше зростання ОМБ та ПОЛ в крові зі зменшенням активності ГП, вагомніше зменшення рівня загального білку в крові, показників ОМБ та активності каталази у печінці та зростання вмісту δ-АЛК в сечі.

2. У „повільних” ацетиляторів при введенні свинцю ацетату в дозах 2,5 мг/кг (1/100 ДЛ₅₀) та 15,5 мг/кг (1/16 ДЛ₅₀) значніше зростає активність каталази в крові, знижується ПОЛ, активність ГП та вміст HS-груп в печінці.

3. Збільшення дози токсиканта від 1/100 ДЛ₅₀ до 1/16 ДЛ₅₀ супроводжується виразнішими змінами процесів ОМБ, ПОЛ, АОЗ в крові та печінці, значнішим зростанням вмісту загального білку в печінці, δ-АЛК в сечі як у „повільних” так і у „швидких” ацетиляторів.

Перспективи подальших досліджень

Полягають у вивченні захисного впливу засобів біопротекції за умов підгострого впливу свинцю ацетату на експериментальних біологічних моделях з різним типом ацетилювання.

Література. 1. Апихтіна О.Л. Дослідження мембранотоксичної дії важких металів на моделі еритроцитів крові in vitro / О.Л. Апихтіна // Сучасні проблеми токсикології. – 2011. – № 1-2. – С. 65-69. 2. Владимиров Ю.А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Ю.А. Владимиров, А.И. Арчаков. – М.: Наука, 1972. – 252 с. 3. Гнайтеко О.З. Екогенетичні аспекти патології людини, спричиненої впливом шкідливих факторів зовнішнього середовища / О.З. Гнайтеко, Н.С. Лук'яненко // Безпека життєдіяльності. – 2008. – № 5-6. – С. 32-38. 4. Клінічна лабораторна діагностика патології печінки та жовчних шляхів / [Пішак В.П., Ротар В.І., Мислицький В.Ф. та ін.]. – Чернівці: Медуніверситет, 2006. – 313 с. 5. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова [и др.] // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16-19. 6. Мещишен И.Ф. Метод определения активности глутатионтрансферазы в крови / И.Ф. Мещишен // В кн.: Применение ферментов в медицине. – Симферополь, 1987. – С. 135-136. 7. Мещишен И.Ф. Метод визначення окислювальної модифікації білків (сироватки) крові / І.Ф. Мещишен // Бук. мед. вісник. – 1998. – Т. 2, № 1. – С. 156-158. 8. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения / Е.Е. Дубинина, С.О. Бурмистров, Д.А. Ходов [и др.] // Вопр. мед. химии. – 1995. – Т. 41, № 1. – С. 24-26. 9. Попов Т.А. Метод оценки активности оксидаз печени / Т.А. Попов, О.Б. Леоненко // Гигиена и санитария. – 1977. – № 9. – С. 56-59. 10. Розанов В.А. Нейротоксичность свинца в детском возрасте: эпидемиологические, клинические и нейрохимические аспекты / В.А. Розанов // Український медичний часопис. – 2000. – № 5. – С. 9-17. 11. Соблирова Ж.Х. Быстрый тип ацетилирования – возможный маркер предрасположенности к заболеваниям органов мочевой системы / Ж.Х. Соблирова, Е.А. Харина // Нефрология и диализ. – 1999. – Т. 1, № 1. – С. 14-17. 12. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови / И.А. Волчегорский, А.Г. Налимов, Б.Г. Яровинский [и др.] // Вопр. мед. химии. – 1989. – Т. 35, № 1. – С. 127-131. 13. Сучасні методики експериментальних та клінічних досліджень Центральної науково-дослідної лабораторії буковинської державної медичної академії / [В.М. Магальс, А.О. Міхеев, Ю.С. Роговий та ін.] – Методичний посібник. – Чернівці: БДМА, 2001. – 42 с. 14. Цудзевич Б.О. Антиоксидантна система в тканинах щурів за умов інтоксикації важкими металами / Б.О. Цудзевич, І.В. Калінін, Н.А. Петрук // Сучасні проблеми токсикології. – 2012. – № 2. – С. 36-39. 15. Diagnosis, evaluation, and treatment of lead poisoning in general population / H.S.D'souza, S.A.D'souza, G.Menezes, T.Venkatesh // Indian J. Clin. Biochem. – 2011. – Vol. 26, № 2. – P. 197-201.

ВЛИЯНИЕ СВИНЦА АЦЕТАТА НА СОСТОЯНИЕ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ МОДИФИКАЦИИ БЕЛКОВ В КРОВИ И ПЕЧЕНИ У ПОЛОВОЗРЕЛЫХ КРЫС С РАЗЛИЧНЫМ ТИПОМ АЦЕТИЛИРОВАНИЯ

В.В.Петринич

Резюме. Изучено показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ), антиоксидантной защиты (АОЗ) и окислительной модификации белков (ОМБ) в крови и печени половозрелых крыс в условиях подострого влияния свинца ацетата с учетом типа ацетилирования и дозы введения. Установлено, что при введении свинца ацетата в дозах 2,5 мг/кг (1/100 ДЛ₅₀) и 15,5 мг/кг (1/16 ДЛ₅₀) в крови половозрелых крыс как с „медленным” так и с „быстрым” типами ацетилирования наблюдалось увеличение показателей ПОЛ, ОМБ, разнонаправленные изменения АОЗ, а в печени – снижение ПОЛ, ОМБ и АОЗ.

Ключевые слова: ацетилирование, свинца ацетат, окислительная модификация белков, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита.

UDC 616-099-092.9:546.81]:577.12

THE EFFECT OF LEAD ACETATE ON THE STATE OF LIPID PEROXIDATION AND OXIDATIVE MODIFICATION OF PROTEINS IN THE BLOOD AND LIVER OF SEXUALLY MATURE RATS WITH A DIFFERENT TYPES OF ACETYLTATION

V.V.Petrynych

Purpose: Determine the possible role of the phenotype of the speed of acetylation in the formation of the toxic effect of lead acetate on indicators of lipid peroxidation (LPO), antioxi-

dant protection (AOP) and oxidative modification of proteins (OMP) in the blood and liver of rats.

Design / approach: Experimental studies were conducted on white conventional outbred sexually mature male rats, which were divided into two groups: with «fast» and «slow» type of acetylation by the test with amidopyrin. Subacute intoxication was modeled by means of intraperitoneal injection of lead acetate to experimental animals at doses of 2,5 mg/kg (1/100 DL50) and 15,5 mg/kg (1/16 DL50) for 28 days. Isotonic solution of sodium chloride (intraperitoneally) was injected to control groups of animals instead of lead acetate.

Results: The introduction of lead acetate at a dose of 2,5 mg / kg (1/100 DL50) and 15,5 mg / kg (1/16 DL50) in the blood of sexually mature rats both with „slow” and „fast” types of acetylation was accompanied by increase of LPO, OMP parameters, opposite changes of AOP, and reducing lipid peroxidation, OMP and the AOP in the liver. When introducing lead acetate at a dose of 2,5 mg / kg (1/100 DL50) and 15,5 mg / kg (1/16 DL50) clearly increase of OMP and LPO with a decrease in the activity of glutathione peroxidase, more significant reduction in the level of total protein in the blood, indices of OMP and catalase activity in the liver and an increased content of δ -aminolevulinic acid in urine was observed in animals with «fast» type of acetylation at the end of experiment.

Conclusion: Animals with «fast» type of acetylation can be considered more susceptible to toxic effects of lead acetate.

Key words: acetylation, lead acetate, oxidative modification of proteins, lipid peroxidation, antioxidant protection.

**Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)
Theatre Sq., 2
Chernivtsi
UA-58002
Ukraine**

e-mail: petrynych.volodymyr@bsmu.edu.ua

Clin. and experim. pathol.- 2012.- Vol.11, №4 (40).-P.115-119.

*Надійшла до редакції 07.02.2012
Рецензент – проф. В.Ф.Мислицький
© .В.Петринич, 2012*

УДК 616.61-003.7-089

О. О. Підмурняк

Обласна лікарня, м. Хмельницький

ОЦІНКА ЯКОСТІ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ ПРИ
МАЛОІНВАЗИВНИХ УРОЛОГІЧНИХ
ОПЕРАЦІЯХ

Ключові слова: *якість життя пов'язаного зі здоров'ям, малоінвазивна урологія, анкетування.*

Резюме. *У статті наведені результати вивчення показників якості життя пов'язаного зі здоров'ям у пацієнтів із малоінвазивними та відкритими урологічними операціями. Застосована генерична анкета, опитування за якою вказує на збереження якості життя на більш високому рівні при малоінвазивних операціях порівняно з відкритими. Проаналізована структура показників якості життя.*

Вступ

Малоінвазивні методи поступово займають все більше місце у лікуванні ряду захворювань, витісняючи традиційні операції, у зв'язку з істотними їх лікувальними й економічними перевагами [1, 4]. До цього часу у світі накопичений достатній досвід виконання урологічних операцій, результати яких дозволили лапароскопічній нефректомії при пухлинах зайняти провідне місце в урології [6, 8]. Навіть радикальну нефректомію в США лапароскопічно виконують у 77% відсотках випадків, в Європі та Азії в 74% випадків. Малоінвазивна хірургічна практика має переваги перед традиційними відкритими втручаннями в мінімальній операційній травмі та швидшій репарації операційного доступу, скороченні перебування в стаціонарі [6]. Вона також характеризується зменшенням болю у пацієнтів, як по силі, так і по тривалості, скороченням потреби у знеболюючих, швидшою фізичною та психологічною реабілітацією і, в цілому, покращанням якості життя пацієнтів. Слід згадати що якість життя є характеристикою фізичного, психологічного, емоційного і соціального функціонування людини, що витікає з класичного визначення здоров'я, запропонованого ВООЗ, яке заклало багаторічні орієнтири для світової спільноти [3]. Впровадження заходів впливу за основними соціальними напрямками, ріст благополуччя населення супроводжуються неухильним подовженням тривалості життя, розширенням та підвищенням ефективності оперативних втручань, збереженням життя після критичних ситуацій. Разом із позитивом це принесло збільшення ролі хронічних захворювань та відсотка недієздатних осіб, про яких повинно піклуватися суспільство. Виникла нагальна потреба в підтримці не тільки довголіття, але і в збереженні активності та якості життя [5].

У медицині поняття якості життя стосується передусім стану здоров'я, тому найчастіше використовується термін «якість життя, пов'язана зі

здоров'ям» (ЯЖПЗ) (в англомовній літературі «health-related quality of life») [3, 5]. Оцінка якості життя людини в сучасній охороні здоров'я розглядається як інтегральна характеристика її стану, що складається з різних компонентів, з одного боку обмежуючих той чи інший вид активності, у вигляді симптомів захворювання або вад, з іншого - можливостей виконання фізичної та розумової роботи, забезпечення емоційного комфорту. У клінічній медицині ЯЖПЗ входить у стандарти обстеження і лікування хворих, за його допомогою проводять індивідуальний моніторинг у процесі лікування хворого, оцінюють ефективність терапії та прогноз лікування [2, 5, 7]. Критерій ЯЖПЗ є невід'ємною частиною оцінки нових оперативних методик втручання, у тому числі і в урології [4]. Для цього застосовують кількісні оціночні шкали та анкети серед яких однією із найбільш поширених типів анкет є група опитувальників SF. Серед версій цієї анкети найбільш простою та давно використовуваною на терені країн СНД є SF-12 (QualityMetrics) [7]. За її допомогою можна оцінити загальний показник якості життя та дві його складові - фізичне та психологічне функціонування. Набуває поширення також анкета запропонована фахівцями EuroQol Group Європейського бюро ВООЗ - EQ-5D [5]. У нефрологічних хворих було запропоновано анкету для оцінки впливу на ЯЖПЗ захворювань нирок та успішності їх лікування (Renal-Dependent Quality of Life Questionnaire - RDQoL). Але вона виявилася найбільш відповідною для оцінки стану пацієнтів, що знаходилися на хронічному діалізі. В той же час в урології, і особливо при малоінвазивних методиках, лікарі та науковці ще недостатньо широко орієнтуються на показники якості життя.

Мета дослідження

Проаналізувати динаміку показників якості життя урологічних пацієнтів в залежності від особливості проведення оперативного втручання.

Матеріал і методи

У роботі вивчалися дані отримані у 50 пацієнтів, які лікувалися в урологічному відділенні Хмельницької обласної лікарні в період 2011-2012 з приводу пухлин та кіст нирок, каменів верхніх відділів сечоводів. Основну групу склали 34 пацієнта (15 жінок, 19 чоловіків) прооперованих з використанням малоінвазивних методик: з лапароскопічним доступом виконано 14 операцій і 20 з ретроперитонеоскопічним. Результати порівнювалися з даними 16 пацієнтів контрольної групи з такою ж патологією, але з відкритими операціями. Передопераційна підготовка хворих не відрізнялася між групами. Для оцінки стану пацієнтів у динаміці використовувалася детальна анкета, а для визначення якості їхнього життя застосовувалася психометрична анкета SF-12, російськомовний варіант. Остання анкета є генеричною, загального застосування, незалежного від віку пацієнта та його патології. Її питання формують вісім підшкал, які складають потім дві основних шкали - фізичного та психічного функціонування, а також загальний показник якості життя. Ми використовували, так званий, гострий (acute) варіант, який враховує динаміку змін за останній тиждень. Наведені у статті результати є «сирими», тобто не порівнювалися із популяційними, а тільки зіставлялися між собою. Отримані дані оброблялися статистично (обрахунок середніх, стандартного відхилення (SD), показників кореляції Пірсона, порівняння середніх, розрахунок надійності за «б» Кронбаха) з використанням програми Statistica 6,0 (StatSoft).

Обговорення результатів дослідження

Пухлини та кісти нирок, камені верхньої третини сечоводу є серйозною урологічною проблемою, що разом із оперативним втручанням різко обмежують життєдіяльність пацієнта та знижують якість його життя. Не дивлячись на значну тривалість захворювання до госпіталізації, загальносоматичний стан обстежених пацієнтів обох груп, як показник пасивного стану та самопочуття, в цілому був задовільним (тільки у одного хворого – середньої важкості). Більш інформативним був показник якості їхнього життя, як індекс потенційної життєвої активності - до операції він становив у основній групі 62,4% та в контрольній - 61,7% ($p > 0,05$) (для порівняння - популяційний показник для населення США - 76,6%). Таким чином, обидві групи за цим показником не мали суттєвої різниці між собою, що дає можливість в подальшому порівнювати їх в процесі лікування.

Оперативне втручання в основній та контрольній групах практично не відрізнялося по три-

валості операції (75,9 хв та 78,9 хв відповідно) та часу надання анестезіологічної підтримки (89,7 хв та 89,5 хв відповідно). Але між групами значно різнилися: об'єм операційної травми ($1,4 \pm 0,14$ бала, $p < 0,05$), розміри операційної рани (довжина $5,0 \pm 1,1$ см проти $16,7 \pm 1,6$ см, $p < 0,05$), величина крововтрати ($70,0 \pm 19,4$ мл проти $250,0 \pm 41,5$ мл, $p < 0,05$) та інтенсивність больового синдрому через добу після операції ($1,5 \pm 0,17$ бала проти $2,8 \pm 0,13$ бала, $p < 0,05$).

Повторне анкетування пацієнтів проведене через один тиждень після операції виявило в обох групах зниження загального показника якості життя (в основній - 54,4%, в контрольній - 50,5%) та двох основних його складових. Структура компонентів загального показника вказує на переважне порушення фізичного функціонування пацієнтів – він на третину нижчий ніж показник психічного функціонування (табл. 1). Наведений у таблиці показник б Кронбаха, як оцінка узгодженості питань застосованого в роботі опитувальника в цілому була вищою 0,7. Разом із проведеним у частини пацієнтів ретестом (з кореляцією тест-ретест - $r = 0,94$), цей показник вказує на валідність та достатню надійність використаної методики.

Аналіз окремих підшкал, які склали два основних компоненти показника якості життя - фізичного та психічного функціонування, наведений для основної групи хворих у таблиці 2. Найнижчу оцінку в пацієнтів отримав загальний стан здоров'я, показник який є найбільш суб'єктивним. Він пов'язаний з одного боку із інтенсивним больовим синдромом, з іншого із зміною соціального та професійного статусу хворого, зниження його працездатності та життєвої активності.

Порівняння структури окремих підшкал у пацієнтів основної та контрольної груп (рис. 1), вказує на те що при відкритих операціях певною мірою страждає блок фізичного функціонування. Найбільша різниця відмічена у інтенсивності болю та рольовому фізичному функціонуванню, що і впливає найбільш істотно на більш низький загальний показник якості життя в пацієнтів із відкритими операціями. Ця тенденція зберігається і при наступному обстеженні проведеному перед випискою хворих із стаціонару.

Сучасний погляд на ЯЖПЗ, не дивлячись на свою новизну, тільки повертає нас до одного із найдревніших принципів медицини – лікувати хворого, а не хворобу. Наявність шкал та анкет для математичної оцінки ЯЖПЗ дає можливість оцінити всі складові здоров'я (фізичні, психологічні, емоційні, соціальні) та ефективно проконтролювати переваги тих чи інших методів

Таблиця 1

Показники якості життя пацієнтів основної групи (n=34)

Шкала	Показник				
	Середня, %	Мінімум	Максимум	SD	α Кронбаха
Фізичне функціонування (PH)	43,6	8,3	75,0	14,4	0,758
Психічне функціонування (MH)	65,1	41,7	100,0	13,0	0,604
Загальний показник ЯЖПЗ	54,4	29,2	87,5	11,9	0,797

Таблиця 2

Показники окремих компонентів якості життя пацієнтів основної групи (n=34)

Компонент	Показник (%)			
	Середня	Мінімум	Максимум	SD
Загальне здоров'я (GH)	32,4	0	75,0	19,9
Фізичне функціонування (PF)	52,2	0	100	25,6
Рольове фізичне функціонування (RP)	62,5	12,5	100	20,4
Біль (BP)	52,9	25,0	100	20,2
Рольове емоційне функціонування (RE)	68,0	37,5	100	17,7
Психологічне здоров'я (MH)	61,8	25,0	100	18,4
Життєва активність (VT)	45,6	25,0	100	21,7
Соціальне функціонування (SF)	85,3	0	100	21,4

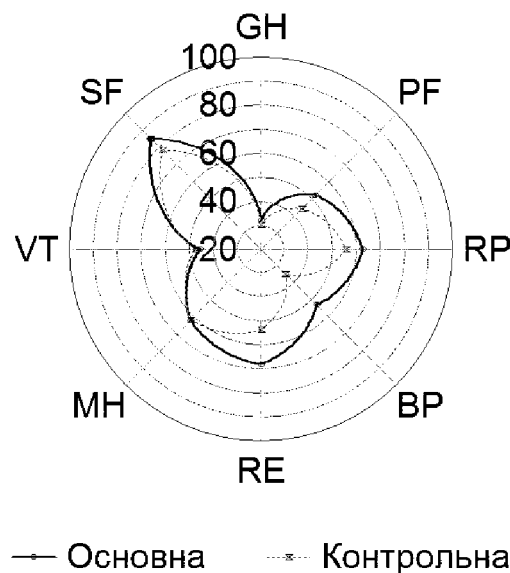


Рис. 1. Показники окремих компонентів ЯЖПЗ у пацієнтів основної та контрольної груп

лікування в динаміці та за віддаленими результатами.

Висновки

1. У пацієнтів що оперуються з приводу урологічної патології з використанням малоінвазивних методик меншою мірою страждає якість їхнього життя, пов'язаного зі здоров'ям.

2. Використана в дослідженні анкета має достатній рівень валідності та надійності, не вимагає значного часу на своє заповнення і може бути доступним і простим інструментом для оцінки ефективності лікування, в тому числі оперативного.

Перспективи подальших досліджень

Отримані результати вимагають подальшого поглибленого вивчення проблем збереження якості життя пацієнтів із урологічною патологією.

Література. 1. Бывальцев В. А. Сравнительный анализ эффективности эндоскопической, микрохирургической и эндоскопически ассистированной дискэктомий в лечении пациентов с грыжами поясничных межпозвоночных дисков / В. А. Бывальцев, В. А. Сороковиков, А. В. Егоров // Вопросы нейрохирургии. – 2010. - №4. – С.20-26. 2. Измерение качества жизни пациентов в раннем послеоперационном периоде (методические рекомендации). - М.: Минздрав РФ, 2004. – 12 с. 3. Новик А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А. А. Новик, Т. И. Ионова – СПб: Нева, 2002. - 320 с. 4. Deklaj T. Localized T1a renal lesions in the elderly: outcomes of laparoscopic renal surgery

/ T. Deklaj, D. A. Lifshitz, S. A. Shikanov // J Endourol. – 2010. – V.24, №3. – P.397-401. 5. *Measuring self-reported population health: an international perspective based on EQ-5D* / Ed. A. Szende, A. Williams. - EuroQol Group, 2004. – 215 p. 6. *Tracy C.R.* Perioperative outcomes in patients undergoing conventional laparoscopic versus laparoendoscopic single-site pyeloplasty / C.R. Tracy, J. D. Raman, A. Bagrodia, J. A. Cadeddu // Urology. – 2009. – V.74. – P.1029–1034. 7. *Ware J. A* 12-item short-form health survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity / J. Ware, M. Kosinski, S.D. Keller // Med Care. – 1996. – V.34. – P.220-233. 8. *Waxman S. W.* Осложнения лапароскопической хирургии почек / S. W. Waxman, H. N. Winfield // J Endourol. – 2010. – V.24, №3. – P.381-383.

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ ПРИ МАЛОИНВАЗИВНЫХ УРОЛОГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ

А.А.Підмурняк

Резюме. В статье приведены результаты изучения показателей качества жизни связанной со здоровьем у пациентов с малоинвазивными и открытыми урологическими операциями. Была использована генерическая анкета, опрос по которой указывает на сохранение качества жизни на более высоком уровне при малоинвазивных операциях сравни-

тельно с открытыми. Проанализирована структура показателей качества жизни.

Ключевые слова: качество жизни связанной со здоровьем, малоинвазивная урология, анкетирование.

ASSESSMENT OF THE QUALITY OF LIFE IN PATIENTS IN CASE OF LOW-INVASIVE UROLOGICAL OPERATIONS

A.A.Pidmurniak

Abstract. In the article the results of studying of indices of health-related quality of life in patients with low-invasive and open urology operations were cited. A generic questionnaire was used and the higher level of quality of life after low-invasive operations in comparison with the open type was used. The structure of quality of life indexes has been explored.

Keywords: health-related quality of life, low-invasive urology, questionnaires.

Regional Hospital (Khmelnys'ky)

Clin. and experim. pathol.- 2012.- Vol.11, №4 (40).-P.120-123.

Надійшла до редакції 07.02.2012

Рецензент – проф. О.С.Федорук

© О. О. Підмурняк, 2012

УДК 616.381– 002– 006:616.15– 019

В. В. ПреутесейБуковинський державний медичний
університет, м. Чернівці**ЗМІНИ ОКИСНО – ВІДНОВНОЇ СИСТЕМИ
КРОВІ ЩУРІВ ЗА УМОВ ГОСТРОГО
ПЕРИТОНІТУ****Ключові слова:** перитоніт, окисно –
відновна система.**Резюме.** У роботі представлені результати дослідження співвідношення активності окисної та відновної систем крові щурів за умов гострого перитоніту. Встановлено, що протягом перших 12 годин експерименту наявна активація окисно – відновних процесів із наступним швидким розвитком недостатності антиоксидантних систем.**Вступ**

Окисні реакції – одна із найважливіших ланок метаболізму, яка підтримує стабільність біологічних мембран, контролює процеси мітозу, апоптозу та некрозу, бере участь у формуванні реакцій неспецифічної резистентності, процесах детоксикації, утворенні біологічно активних речовин тощо [1]. Відповідно, відновна система, яка містить численні фактори, до яких відносяться ферменти, вітаміни, білки крові та ін., є важливим чинником підтримання гомеостазу, оскільки врівноважує процеси пероксидації [4,5].

Мета дослідження

Дослідити зміни редоксу окисно-відновних систем за умов перитоніту в експерименті, розвиток та прогресування якого пов'язують із недостатністю антиоксидантного захисту [6]. Однак на сьогоднішній день дослідження змін редокс системи, які відбуваються в організмі під час триваючого перитоніту, є неповними, що робить їх актуальними та змушує продовжувати пошук для деталізації механізмів патогенезу перитоніту.

Матеріал і методи

Матеріал досліджень склали 50 білих статево-зрілих щурів, масою від 180 до 200 г. Перитоніт моделювали за розробленою методикою, шляхом пункції передньої черевної стінки з наступним дискретним введенням в очеревинну порожнину 2 мл 10% розчину автокалу через кожні 12 год.

Тварини були розподілені на дві групи. Першу групу склали 10 контрольних щурів, другу – 40 щурів, яким моделювали гострий перитоніт.

Для оцінки активності процесів пероксидації визначали вміст малонового альдегіду (МА) в еритроцитах та ступінь окиснювальної модифікації білків (ОМБ) у плазмі. Активність антиок-

сидантної системи (АОС) оцінювали за вмістом у плазмі крові церулоплазміну (ЦП) та SH – груп, які входять до складу багатьох біологічних сполук, в тому числі відновленого глутатіону, альбуміну, які є важливими компонентами антиоксидантного захисту [5].

Активність системи неспецифічного захисту оцінювали за вмістом циркулюючих імунних комплексів (ЦІК). Токсичність плазми визначали за вмістом молекул середньої маси (МСМ) у плазмі крові.

Обговорення результатів дослідження

Через 6 год з моменту моделювання перитоніту виявлено зростання вмісту МА (рис. 1), що свідчить про закономірну активацію пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ). Це супроводжувалось очікуваним паралельним збільшенням рівня ЦП (рис.3) та деякого зменшення вмісту тіолових груп (рис.4), яке вказує на переважну активацію плазмових механізмів АОС. Відмічене при цьому зниження рівня ОМБ (рис.2) можна розцінити як наслідок активації АОС. Різке зменшення кількості ЦІК (рис.5), можна пояснити переважною активацією неспецифічного захисту. Вміст МСМ (рис. 6) протягом перших шести годин зменшувався, що можна пов'язати зі зростанням активності окисно-відновних реакцій, одним із біологічних ефектів яких є трансформація та знешкодження токсинів [5].

Через 12 год із часу ініціації перитоніту у всіх піддослідних тварин відмічено прогресуюче вірогідне зростання вмісту МА (рис. 1) та рівня ОМБ (рис.2), що є проявом наростаючої активності окиснювальних реакцій. Не виключено, що причиною цього була активація протиінфекційних захисних механізмів та пов'язаний із цим «кисневий вибух» [2], що підтверджується підвищенням

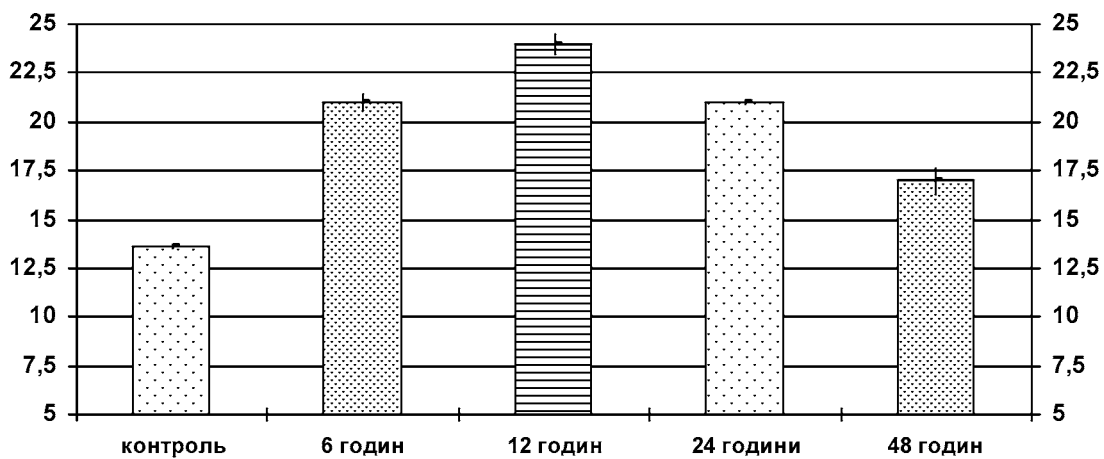


Рис. 1. Динаміка вмісту малонового альдегіду (мкмоль/л) в еритроцитах експериментальних тварин у процесі розвитку перитоніту

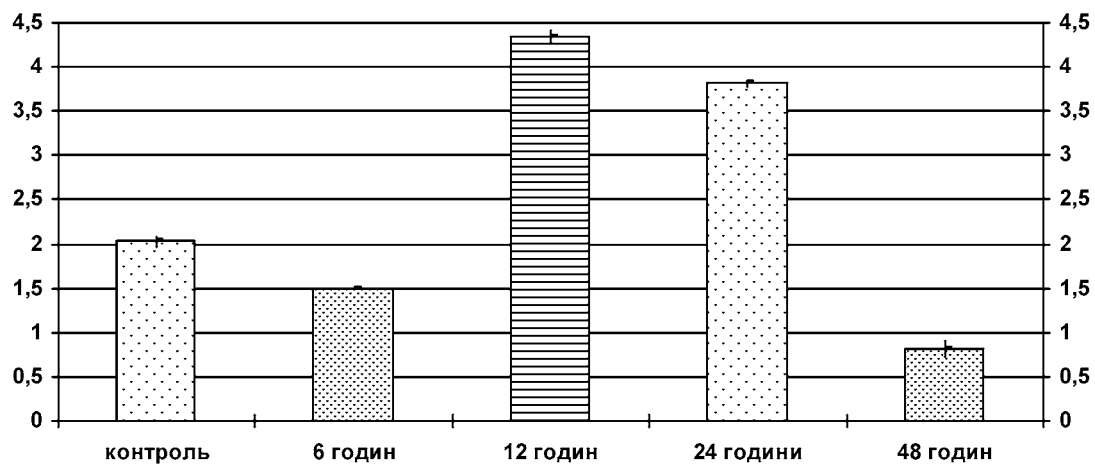


Рис. 2. Динаміка величини окиснювальної модифікації білка (о.о.г/мл) у плазмі експериментальних тварин у процесі розвитку перитоніту

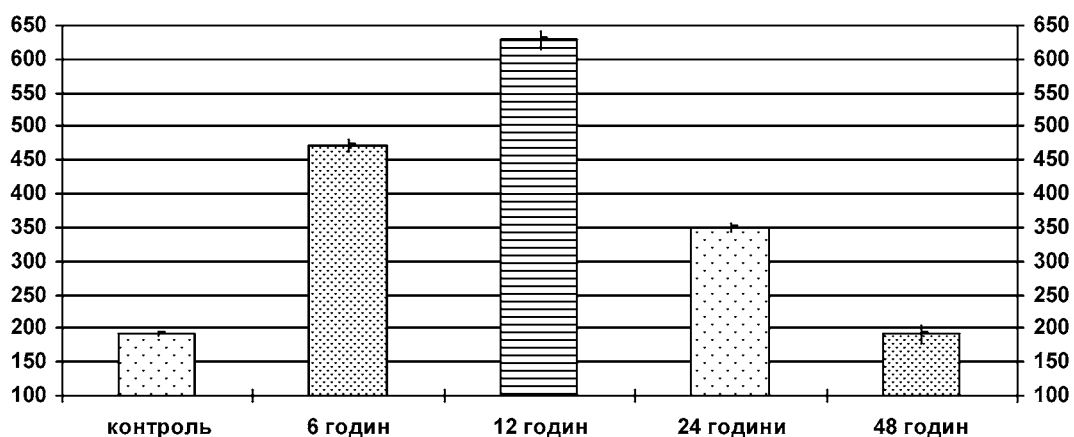


Рис. 3. Динаміка вмісту церулоплазміну (мг/л) у плазмі експериментальних тварин у процесі розвитку перитоніту

вмісту ЦІК (рис.5), яке свідчить про формування імунної відповіді на запальний процес. Паралельно значно збільшувалася кількість факторів АОС, що вказує на її адекватну реакцію. У цей же пері-

од спостерігалось підвищення рівня МСМ (рис.6), що є наслідком зростаючої токсичності плазми.

Через 24 год рівень МА (рис.1) та ОМБ (рис.2) дещо зменшився, проте параметри показників залишалися

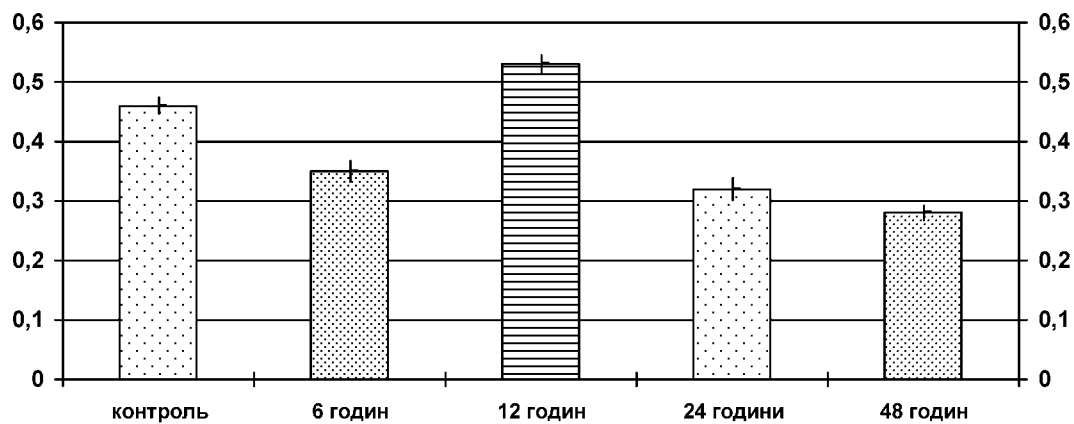


Рис. 4. Динаміка вмісту SH- груп (μмоль/мл) у плазмі експериментальних тварин у процесі розвитку перитоніту

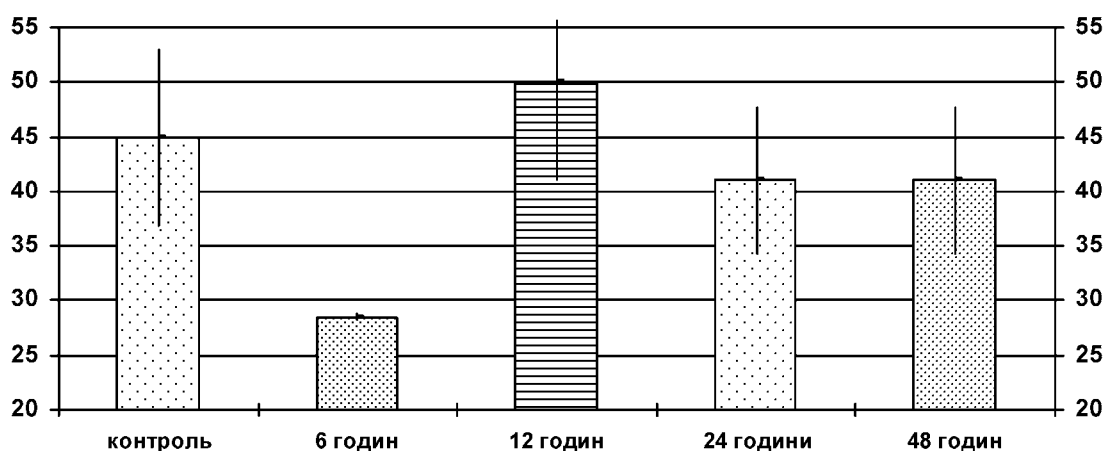


Рис. 5. Динаміка рівня циркулюючих імунних комплексів (од.) у плазмі експериментальних тварин у процесі розвитку перитоніту

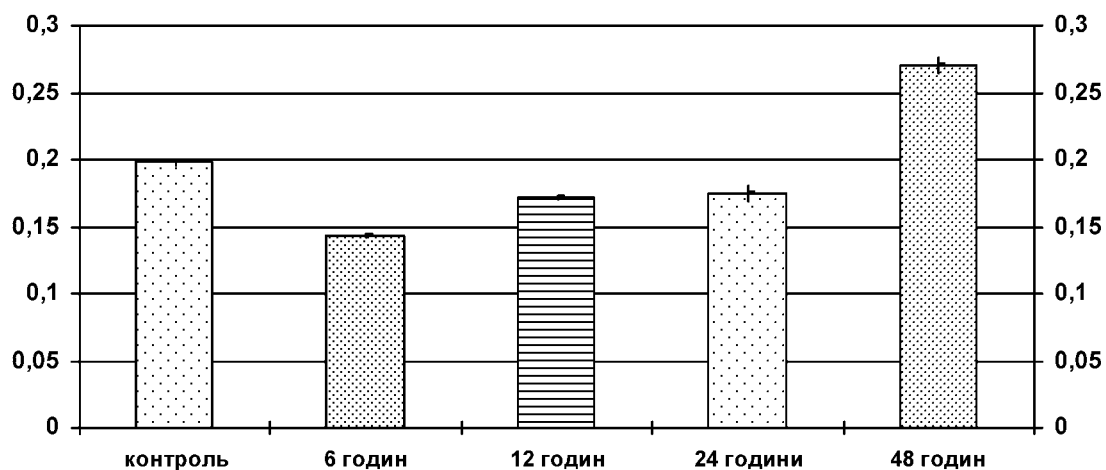


Рис. 6. Динаміка рівня молекул середньої маси (у.о.) в плазмі експериментальних тварин у процесі розвитку перитоніту

високими. Це вказує на стійку активацію окисних реакцій. Звертає на себе увагу, що вміст ЦІК (рис.5) у плазмі крові також знижувався, що свідчить про гальмування імунної відповіді, яке могло бути однією із причин деякого зниження означених показників.

Поряд із цим, різко знижувався вміст відновних факторів, що можна розцінити як розвиток недостатності АОС. У той час, як вміст МА та рівень ОМБ зменшувалися незначуще, кількість ЦІК (рис.3) знизилася майже вдвічі, а SH – груп (рис.4) – в три

рази. Ці процеси супроводжувалися суттєвим зростанням вмісту МСМ (рис.6).

Через 48 год відмічено зниження вмісту ЦП (рис.3) до вихідного рівня, а тіолових груп (рис.4) – нижче такого, що свідчить про наростаючу неспроможність АОС. Рівень МА (рис.1) в еритроцитах у цей період зменшився, проте параметри показників перевищували вихідні. Рівень ОМБ (рис.2) плазми крові різко знизився, причому значення параметрів були майже вдвічі меншими за вихідні.

Однією із причин згасаючої активності окисних процесів могло бути пригнічення функціональної здатності неспецифічного захисту, характерне для перитоніту [2]. Окрім того, мав місце низький вміст ЦІК (рис.5), що знижує стимуляцію нейтрофільних лейкоцитів.

Вміст МСМ (рис.6) продовжував зростати, що свідчить про наростаючу токсичність плазми крові.

Отже, проведений аналіз дозволяє підсумувати, що ініціація у тварин гострого перитоніту спричиняє до активації редокс - реакцій. Прогресування перитоніту супроводжується високою активністю окисних процесів на фоні зниження вмісту факторів АОС.

Висновки

1. Розвиток запального процесу в очеревинній порожнині спричиняє до різкого зростання активності реакцій окиснення, яке через 24 год супроводжується ознаками виснаження та недостатності антиоксидантних систем.

2. Порушення рівноваги у редокс – системі може бути однією із причин метаболічних порушень, які обтяжують перебіг перитоніту.

Перспективи подальших досліджень

Дане питання потребує подальшого поглибленого вивчення, що дозволить покращити ліку-

вальну тактику триваючого перитоніту та розкрити нові механізми його розвитку.

Література. 1. Барабой В.А. Окислительно – антиоксидантный гомеостаз в норме и при патологии/ В.А. Барабой, Д.А. Сутковой // Учебное пособие.- Киев.-1997. – 202 с. 2.Леонович С.И. Иммуный статус при перитоните и пути его патогенетической коррекции/ С.И. Леонович, С.А. Алексеев, Ю.М Гаин. // Учебное пособие.- Минск.-2010.– 21 с. 3.Геруш І.В. Стан глутатионової системи крові за умов експериментального виразкового враження гастродуоденальної зони та дії настійки ехінацеї пурпурової / І.В. Геруш, І.Ф. Мещишен // Вісн. проблем біол. і мед.–1998.– № 7.– С. 10 – 15. 4.Дубинина Е.Е. Антиоксидантная система плазмы крови/ Е.Е. Дубинина // Укр. біохім. ж.– 1992.– Т.64, № 2.– С. 3 – 15. 5.Мещишен І.Ф. Глутатионова система організму за умов норми та патології / І.Ф. Мещишен // Навчальний посібник.– Чернівці.– 1999.– 26 с. 6.Полянский І.Ю. Оксидантно – антиоксидантний стан крові та печінки за умов експериментального перитоніту / І.Ю. Полянский, І.Ф. Мещишен, В.П. Польовий // Шпитальна хірургія.– 1999.– №2.– С. 101 – 105.

ИЗМЕНЕНИЯ ОКИСЛИТЕЛЬНО – ВОССТАНАВИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ КРОВИ КРЫС В УСЛОВИЯХ ПЕРИ-ТОНИТА

В.В. Преутесей

Резюме. В работе представлены результаты исследования соотношения активности окислительной и восстановительной систем крови крыс в условиях острого перитонита. Установлено, что на протяжении первых 12 часов эксперимента отмечается активация окислительно – восстановительных процессов с быстрым развитием недостаточности антиоксидантных систем.

Ключевые слова: перитонит, окислительно–вос-становительная система.

CHANGES OF REDOX SYSTEM IN RATS' BLOOD UNDER CONDITIONS OF PERITONITIS

V.V. Preutesei

Abstract. The results of the research of correlation – in the activity of the redox system of rats' blood under conditions of acute peritonitis has been presented in the article. It has been established that during the first 12 hours of the experiment there is an activation of oxidation - reduction processes followed by rapid development of antioxidant system failure.

Key words: peritonitis, redox system.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol.- 2012.- Vol.11, №4 (40).-P.124-127.

Надійшла до редакції 07.02.2012

Рецензент – проф. В.П.Польовий

© В.В. Преутесей, 2012

УДК 616:832-005.4-036.11-036.8

О. Р. Пулик
В. М. Різак
Б. В. Дикий
С. В. Цімболинець
Ф. М. Дьордяй
Т. О. Ковач

ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОГО МОЗКОВОГО ІНСУЛЬТУ

Ужгородський національний
університет

Ключові слова: якість життя,
мозковий інсульт, опитувач SF-36.

Резюме. У статті наведені результати дослідження якості життя пацієнтів після перенесеного мозкового інсульту. Обстежено 235 пацієнтів. Основну групу склали 135 хворих, що перенесли мозковий інсульт, контрольну групу – 100 пацієнтів із різноманітними неврологічними захворюваннями, в яких не було мозкового інсульту. Для дослідження якості життя використано опитувач SF-36. Результати дослідження показали, що якість життя пацієнтів після перенесеного мозкового інсульту є нижчою ніж у пацієнтів з іншими неврологічними захворюваннями, як за фізичною так і за психічною компонентою здоров'я.

Вступ

Характерною ознакою демографічної картини початку ХХІ століття є значне постаріння населення. Щомісяця в світі 1 млн людей переходить ризику 60 років. Передбачається, що до 2030 року популяція осіб старших 60 років в світі буде складати 23% [17]. При збільшенні кількості осіб у старшій віковій групі, збільшується і кількість пацієнтів з хворобами, які є характерними для старшого віку [5]. Це передусім – судинні та дегенеративні захворювання головного мозку, які часто призводять до когнітивного зниження [4,6]. В Україні з різними формами судинно-мозкових захворювань реєструється понад 3 млн. хворих, крім того щороку стається більше ста тисяч випадків мозкового інсульту [7]. Останніми роками спостерігається значне «помолодшання» хворих на мозковий інсульт [3].

У Закарпатській області кількість мозкових інсультів (МІ) із року в рік росте [9]. Однією з причин цього явища є постаріння населення, іншою – недостатнє, часто не регулярне або ж не адекватне лікування артеріальної гіпертензії. В 2011 році в області на 100 тис. дорослого населення було зареєстровано 230 випадків МІ, 28% склали МІ у осіб працездатного віку. В місті Ужгороді захворюваність на МІ в 2011 році була значно вищою і становила 274 випадки на 100 тис. дор. нас., кожен п'ятий пацієнт був працездатного віку.

Визнаним є факт, що МІ призводить до когнітивного зниження, є причиною розвитку судин-

ної деменції, а також є однією з причин розвитку хвороби Альцгеймера [18]. Все вищезгадане виводить проблему МІ за межі суто медичні і ставить у низку соціально – економічних проблем, які потребують невідкладного вирішення [1,2,13,16]. Епідеміологічні дослідження є однією з форм вирішення цієї проблеми. Раніше при проведенні епідеміологічних досліджень основна увага приділялася таким характеристикам як захворюваність, поширеність, смертність та чинники ризику виникнення захворювання. Після того, як ВООЗ дав чітке визначення категорії здоров'я, а саме, що це «стан фізичного, психічного і соціального благополуччя, а не просто відсутність хвороби» дослідники стали частіше звертати увагу на якість життя (ЯЖ) пацієнтів, на фізичну, емоційну, соціальну та психічну складові цього показника [8,12]. Сьогодні результати пошуку нових ефективних методів лікування МІ, реабілітації та вторинної профілактики хворих, обов'язково базуються на ґрунтовному вивченні суб'єктивних відчуттів пацієнтів [1,8,10,13]. І хоча дослідження ЯЖ хворих розпочалося ще в шестидесяті роки, в Україні подібних досліджень проводиться поки що недостатньо.

Дослідження ЯЖ – самостійний науковий напрям. В дослідженнях ЯЖ використовуються власні методи і методики, визначені критерії оцінки результатів, сфера їх використання. Оцінка ЯЖ є інтегральним показником фізичного, соціального, емоційного та психічного функціону-

вання хворого. Стандартними інструментами для оцінки ЯЖ є опитувачі [11]. При їх допомозі можна визначити індекс ЯЖ, його профілі. Всі опитувачі розподіляються на загальні та спеціальні [8]. При вивченні післяінсультної когнітивної неспроможності нашу увагу привернула проблема зміни соціального статусу хворих після перенесеного МІ, їх фізична і часто психічна неспроможність. Щоб оцінити цей стан справ, нами було проведено дослідження ЯЖ хворих після перенесеного МІ.

Мета дослідження

Вивчити вплив перенесеного мозкового інсульту на якість життя пацієнтів та провести аналіз його характеристик.

Матеріал і методи

Для досягнення поставленої мети нами було проведено комплексне клініко – неврологічне обстеження пацієнтів, що перенесли МІ, серед мешканців міста Ужгорода. Була використана медична документація: історії хвороби, амбулаторна карта хворого, виписки зі стаціонару, лабораторні дані, дані нейровізуального обстеження. Всі пацієнти перед опитуванням оглядалися неврологом. Для опитування було використано опитувач SF-36. Опитувач MOS SF-36 (Item Short Form Health Survey) відноситься до неспецифічних і користується серед дослідників неабиякою популярністю. Створений він був на основі інших неспецифічних опитувачів ЯЖ і відрізняється простотою та високою чутливістю. За допомогою лише 36 запитань є можливість оцінити ЯЖ пацієнтів із різними нозологіями. В основу опитувача SF-36 покладено вісім шкал, які є достатньо чутливими і дозволяють точно провести дослідження [20]. Перша шкала - «Фізичне функціонування» (ФФ) дає суб'єктивну оцінку про об'єм фізичного навантаження респондента, та ступінь обмежень, які зазнає респондент. Наступною є шкала - «Рольове фізичне функціонування» (РФФ). Вона інформує про обмеження, які зазнає респондент внаслідок свого фізичного стану. Третя шкала - «Тілесний біль» (ІБ) дає суб'єктивну оцінку про вплив болю на фізичну активність респондента. Низький показник за цією шкалою свідчить про значний вплив болю на активність респондента. В четвертій шкалі - «Загальне здоров'я» (ЗЗ), збирається інформація про стан здоров'я респондента на момент опитування. П'ята шкала - «Життєздатність» (ЖЗ), характеризує стан самопочуття опитуваного, його внутрішню енергію, активність. Шоста шкала «Соціальне функціонування» (СФ), характеризує про участь респондента в суспільному житті. Низький бал за цією шкалою

свідчить про зниження рівня спілкування, обмеження соціальних контактів. Сьома шкала - «Рольове емоційне функціонування» (РЕФ) дає характеристику емоційного стану респондента на момент опитування, про роль емоційного неспокою в обмеженнях у побуті, у виконанні повсякденної роботи. Остання, восьма шкала - «Психічне здоров'я» (ПЗ), фіксує самооцінку психічного стану респондента, характеризує рівень його задоволення життям, свідчить про домінуючий у респондента настрій. Крім цих восьми шкал обраховується фізичний (ФКЗ) та психічний (ПКЗ) компоненти здоров'я. ФКЗ обраховується за участю результатів перших чотирьох шкал, а ПКЗ на основі даних отриманих при обчисленні останніх чотирьох шкал. Показники всіх зазначених шкал варіюють у межах ста балів, що дає можливість рахувати результати досліджень як процентний вираз.

Всього нами було опитано 235 пацієнтів. 135 із них, це ті хворі, які перенесли МІ, вони і склали основну групу. Контрольну групу склали 100 пацієнтів, що знаходилися на лікуванні в невролога з приводу інших захворювань та не мали МІ в анамнезі. Критеріями включення в дослідження для обох груп був факт проживання в місті Ужгороді.

Статевий розподіл в основній групі був наступним: 81 пацієнт (60%) – чоловічої статі, 54 пацієнта (40%) – жіночої. У контрольній групі чоловіків було 53 (53%) та жінок 47 (47%). В основній групі пацієнти були з різними термінами після перенесеного МІ. Всі вони були розподілені на 4 підгрупи. До першої підгрупи увійшли пацієнти з терміном після перенесеного МІ в межах одного року, до другої – з терміном 2 – 3 роки після перенесеного МІ, в третю увійшли пацієнти з терміном – 4–5 років після перенесеного МІ, а в четверту увійшли пацієнти, в яких термін, що минув після перенесеного МІ був вищим за 5 років (рис.1).

За рівнем освіти в основній групі хворі розподілилися наступним чином: з вищою освітою було 48 пацієнтів (36%), з середньою-спеціальною – 37 пацієнтів (27%), з середньою освітою – 50 пацієнтів (37%). В контрольній групі з вищою освітою було 53 пацієнти (53%), із середньою-спеціальною – 27 пацієнтів (27%) та з середньою освітою – 20 пацієнтів (20%).

У контрольну групу увійшли пацієнти, що знаходилися на лікуванні в невролога з приводу різноманітних захворювань. Усі вони, незалежно від нозології з приводу якої лікувалися в невролога, мали ознаки артеріальної гіпертензії. До першої підгрупи увійшли пацієнти, що лікувалися з приводу судинно-мозкових захворювань – 44 па-

Таблиця

Показники ЯЖ хворих основної та контрольної груп

	Діагностичні шкали	Групи порівняння		Вірогідність відмінності
		Основна група	Контрольна група	p
ФФ	Фізичне функціонування	53,0±2,8	74,6±2,8	<0,01
РФФ	Рольове фізичне функціонування	40,6±4,0	63,3±3,9	<0,01
ТБ	Тілесний біль	50,6±0,6	50,7±0,6	>0,05
ЗЗ	Загальне здоров'я	39,6±1,6	58,4±1,9	<0,01
ЖЗ	Життєздатність	42,0±1,2	46,5±2,4	>0,05
СФ	Соціальне функціонування	59,1±1,8	70,8±2,3	<0,01
РЕФ	Рольове емоційне функціонування	44,4±4,0	61,0±4,2	<0,01
ПЗ	Психічне здоров'я	51,4±1,4	64,4±2,4	<0,05
ФКЗ	Фізичний компонент здоров'я	37,4±0,8	43,5±0,8	<0,01
ПКЗ	Психічний компонент здоров'я	39,7±0,7	44,1±1,2	<0,01

цієнти (22 чоловіків та 22 жінок), до другої – 21 пацієнт (15 чоловіків та 6 жінок), що лікувалися з приводу вертебральної патології, до третьої – 35 пацієнтів (16 чоловіків та 19 жінок) з наслідками перенесеної нейроінфекції.

Більшість пацієнтів основної групи перенесли ішемічний інсульт. Таких пацієнтів було 98 (73%), геморагічний інсульт мали в анамнезі 37 пацієнтів (27%) основної групи.

Обробку шкал SF-36 проводили відповідно до методичних рекомендацій SF-36 Health Survey Manual and Interpretation Guide (2000) та інструкції по обробці даних, отриманих за допомогою опитувача SF-36 підготованих компанією Евіденс.

Обговорення результатів дослідження

Проведене опитування дозволило нам вивчити характер та особливості якості життя пацієнтів після перенесеного МІ. Стан загального здоров'я більшість опитаних основної групи оцінили на рівні 40%. Подібний результат був отриманий при дослідженні рольової участі фізичної активності в житті хворих та при вивченні життєздатності пацієнтів після перенесеного мозкового інсульту. ФКЗ пацієнтів після МІ виявилася нижче 40%. Щоби оцінити рівень зниження ЯЖ хворих після перенесеного МІ, нами було проведено порівняння окремих показників ЯЖ пацієнтів основної групи з показниками ЯЖ пацієнтів контрольної групи, яку склали особи з неврологічними захворюваннями, які не мали МІ в анамнезі (табл.1).

ЯЖ пацієнтів після перенесеного МІ виявилася вірогідно нижчою за 6 шкалами опитувача SF-36 у порівнянні з особами контрольної групи.

Наступні дослідження проводилися всередині основної групи. Проводилося порівняння показників ЯЖ хворих залежно від віку, часу, що ми-

нув після перенесеного МІ, статі та освіти. Відомо, що МІ, це захворювання, що переважно уражає пацієнтів похилого віку[3]. Для проведення дослідження впливу віку на показники ЯЖ всіх пацієнтів було розподілено на вікові підгрупи. За основу було взято класифікацію рекомендовану ВООЗ. У I підгрупу – зрілий вік (пацієнти молодші 45 років), увійшло 15 пацієнтів (11%), в другу підгрупу – середній вік (вік пацієнтів від 45 до 59 років), увійшло 52 пацієнти (39%) і в третю підгрупу – похилий вік, увійшли пацієнти, вік яких був 60 років і старше (50%). Результати проведеного нами дослідження показали, що показники ЯЖ пацієнтів, що перенесли МІ з віком погіршуються. Вірогідною виявилася відмінність результатів між показниками ЯЖ першої та третьої вікових підгруп (рис.2).

За показниками восьмій шкалі, яка інформує про вплив психічного здоров'я на ЯЖ, подібної тенденції не спостерігалось. Показники ПКЗ так само не виявили залежності від вікового аспекту. Цей факт може свідчити про те, що психічний стан хворих після перенесеного МІ, а це когнітивні та емоційні порушення, є незалежним від віку чинником, що впливає на ЯЖ пацієнтів як молодого так і похилого віку.

Останнім часом в медицині велике значення надається гендерній політиці. Фахівці ВООЗ підкреслюють, що організм чоловіка та жінки є відмінними, відповідно і відповідь організму на хворобу є відмінною. Не секрет, що жінки є більш стійкими до впливу несприятливих чинників. Наші дослідження залежності показника ЯЖ пацієнтів основної групи залежно від статі не виявило таких відмінностей.

МІ внаслідок розвитку фізичного та психічного недоліків призводить до значного соціального обмеження[8,14,15,19]. Щоби відслідкувати це

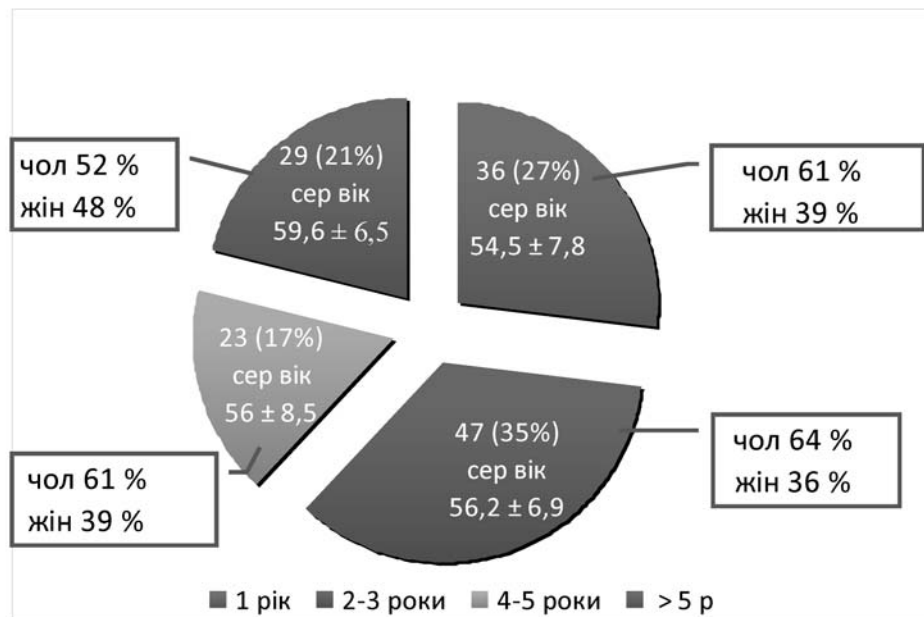


Рис. 1. Розподіл пацієнтів основної групи залежно від терміну, що минув після мозкового інсульту

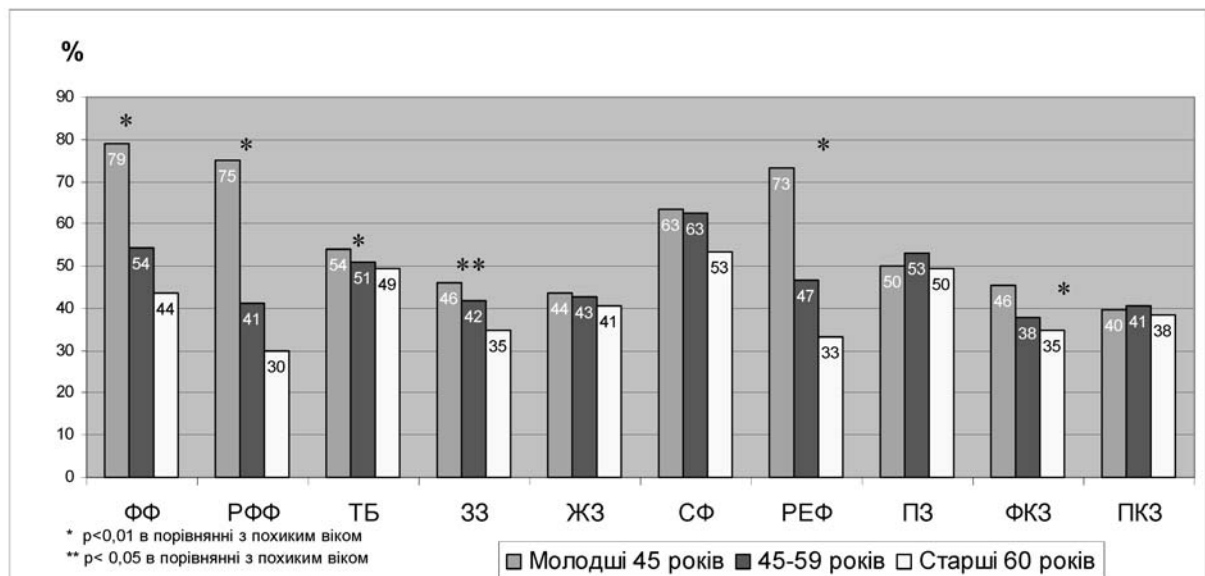


Рис.2. Залежність показників ЯЖ пацієнтів після перенесеного МІ від віку

явище, нами було проведено порівняння ЯЖ хворих основної групи залежно від часу, що минув після перенесеного МІ. Хоча вірогідних відмінностей нами виявлено не було, хочеться відмітити кілька характерних особливостей. За шкалами, що характеризують загальне здоров'я та життєздатність, у всіх пацієнтів рівень ЯЖ був найнижчим і утримувався таким протягом всіх років після перенесеного МІ; за шістьма шкалами показники ЯЖ пацієнтів через рік після перенесеного МІ, підвищувалися, що може свідчити про ефективність лікування та реабілітації хворих, а через 4-5 років після перенесеного МІ за тими самими шкалами ЯЖ у пацієнтів ставала вірогідно нижчою. Це явище можна пояснити таким чином, що після активного лікування протягом

першого року, через раптову хворобу, яка різко змінила характер та спосіб життя пацієнта, відбулася стабілізація стану, відновився фізичний та когнітивний стан і пацієнт, оточений навколишньою опікою відчув реальне покращення. Але після того як минають 3-5 років після захворювання, фізичні, а особливо психічні недоліки починають прогресувати, наростає соціальна обмеженість цих осіб і відповідно їх суб'єктивна оцінка ЯЖ паде.

Освіта – незалежний прогностичний чинник, що останніми роками все частіше вивчається в неврології, при дослідженні когнітивних функцій. Нами було проведено дослідження впливу віку на показники ЯЖ пацієнтів після перенесеного МІ. За сімома шкалами опитувача SF-36, крім шка-

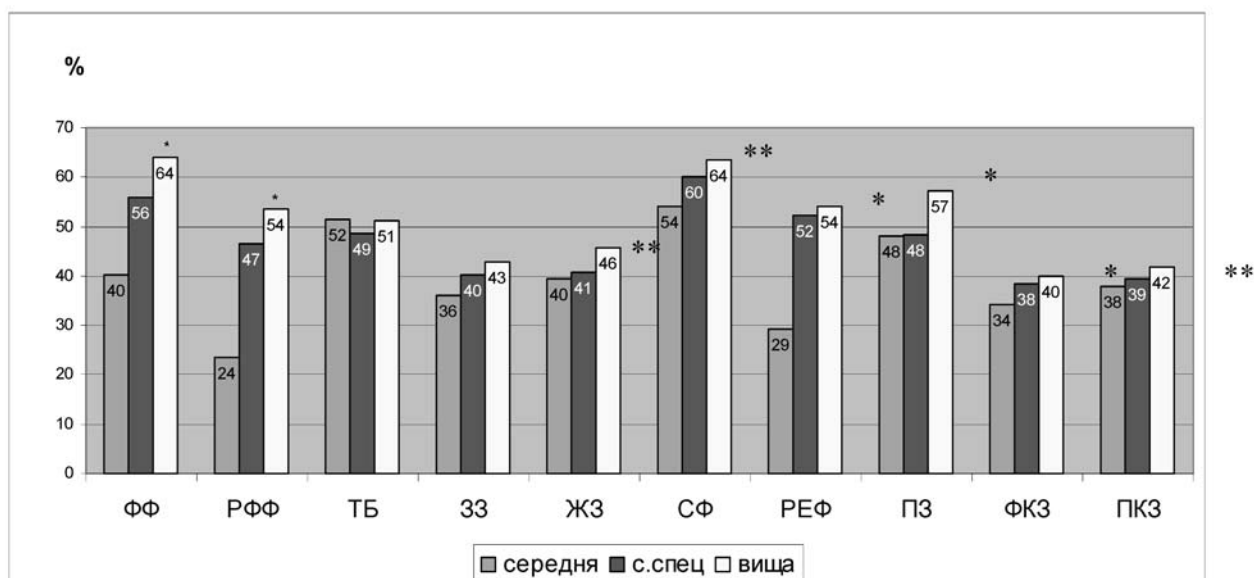


Рис. 3. Показники ЯЖ осіб основної групи залежно від освіти

* $p < 0,01$ у порівнянні з хворими з середньою освітою

** $p < 0,05$ у порівнянні з пацієнтами з середньою освітою

ли ТВ, що інформує про вплив болю на ЯЖ, ми отримали результат, який свідчив про те, що у хворих з вищою освітою ЯЖ є вища ніж в осіб з середньою - спеціальною та середньою освітими (рис.3).

Вірогідної відмінності між пацієнтами з середньою – спеціальною освітою та вищою освітою виявлено не було, хоча показники ЯЖ у пацієнтів з вищою освітою за всіма шкалами були вищі, а от із хворими з середньою освітою така відмінність виявилася вірогідною за шкалою фізичне функціонування ($p < 0,01$), за шкалою рольова участь фізичної активності ($p < 0,01$), за шкалою роль емоцій на щоденне функціонування ($p < 0,01$), за шкалою суспільне функціонування ($p < 0,05$) та за шкалою психічне здоров'я ($p < 0,05$).

Підводячи підсумок проведеного нами дослідження можна зазначити кілька важливих спостережень, а саме: показники ЯЖ у пацієнтів, що перенесли МІ є нижчими ніж в інших хворих із неврологічними захворюваннями, а також нижчими ніж у пацієнтів із судинно-мозковими захворюваннями, які не зазнали МІ; показники ЯЖ осіб, що перенесли МІ залежать від віку пацієнта, чим вищим є вік хворих – тим показник ЯЖ є нижчим; на показники ЯЖ пацієнтів після перенесеного МІ має вплив рівень їх освіти, чим вище рівень освіти, тим вищою зберігається ЯЖ; психічне здоров'я після перенесеного МІ, а саме когнітивні функції та емоційний стан є важливими показниками ЯЖ пацієнтів після перенесеного МІ, які погіршують суб'єктивні відчуття хворих незалежно від часу, що минув після МІ.

Висновки

1. Показники якості життя пацієнтів, що перенесли мозковий інсульт є найнижчими серед усіх пацієнтів з неврологічними захворюваннями, та нижчими ніж у хворих з судинно-мозковими захворюваннями, які не зазнали мозковий інсульт.

2. Вік та освіта є чинниками, які мають безпосередній вплив на характер та виразність показників якості життя пацієнтів після перенесеного мозкового інсульту. 3. Когнітивні порушення та емоційний розлад є важливими чинниками, що активно впливають на показники ЯЖ пацієнтів після перенесеного мозкового інсульту.

Перспективи подальших досліджень

Проведене нами дослідження з вивчення якості життя пацієнтів після перенесеного мозкового інсульту виявило його зниження як за фізичною, так і за психічною компонентами здоров'я. Враховуючи останнє в подальшому нами планується вивчення когнітивних функцій у пацієнтів після перенесеного мозкового інсульту, їх характер та профіль.

Література. 1.Голик В.А. Оценка качества жизни инвалидов трудоспособного возраста, перенесших мозговой инсульт / В.А.Голик, Д.Д.Богуславский, А.В. Русина // Журн психіатрії та мед. психології.– 2004.– №2(12).– С.150–151. 2.Грицай Н.Н. Церебральный инсульт: анализ исхода и качества жизни / Н.Н.Грицай, Н.В.Литвиненко, А.В.Саник // Ж. психіатр. та мед. психології – 2004.– №2(12).– С.130–131. 3.Зозуля І.С. Гострі порушення мозкового кровообігу як критичні стани в неврології / І.С.Зозуля., В.І. Боброва // Укр. неврол. ж. – 2006. –№1.–С.7–12. 4.Левин О.С. Когнитивные нарушения в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта / О.С.Левин, М.А.Дударова, Н.И.Усольцева // Рос. мед. ж.– 2009.–N 4.– С.20–24. 5.Маньковский Н.Б. Качество жизни больных болезнью Паркинсона / Н.Б.Маньковский, Н.В.Карабань /

/ Журн психіатрії та мед. психол. – 2004. – №2(12). – С.9–13. 6. Мельник Т.М. Оценка качества жизни больных гипотиреозом с начальными нарушениями мозгового кровообращения / Т.М. Мельник // Журн психіатр та мед. психології – 2004. – №2(12). – С.65–68. 7. Міщенко Т.С. Судинні захворювання головного мозку: ситуація в світі та в Україні // Терапія. – 2009. – №12(42). – С5–7. 8. Новик А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А.А. Новик, Т.И. Ионова – М.: ЗАО «ОЛМА Медиа Групп». – 2007. – 320с. 9. Пулик О.Р. Епідеміологія та фактори ризику мозкових інсультів в Закарпатській області / О.Р. Пулик // Український вісник психоневрології. – 2010. – №1. – С.28–32. 10. Соколова Л.І. Вплив клініко – демографічних показників на якість життя хворих у гострий період ішемічного інсульту / Л.І. Соколова, Л.В. Пантелеєнко // Укр. невр. журнал. – 2009. – №2. – С.26–32. 11. Цімейко О.А. Критерії оцінки якості життя пацієнтів з цереброваскулярною патологією / О.А. Цімейко, В.В. Мороз, М.Р. Костюк // Укр. нейрохір. журнал. – 2007. – №4. – С.43–46. 12. Ягенський А.В. Оцінка якості життя у сучасній медичній практиці / А.В. Ягенський, І.М. Січкарук // Журн. внутр. мед. – 2007. – №3. – С.27–32. 13. Buck D. Evaluation of measures used to assess quality of life after stroke / D. Buck, A. Jacoby, A. Massey, G. Ford // Stroke. – 2000. – Vol.31. – P.2004–2010. 14. Haacke C. Long-term outcome after stroke: evaluating health-related quality of life using utility measurements / C. Haacke, A. Althaus, A. Spottke [et.al.] // Stroke. – 2006. Vol.37. – P.193–198. 15. Hopman W.M. Quality of life during and after inpatient stroke rehabilitation / W.M. Hopman, J. Verner // Stroke. – 2003. – Vol.34. – P.801–805. 16. King R.B. Quality of life after stroke / R.B. King // Stroke. – 1996. – Vol.27. – P.1467–1472. 17. Opala G. Choroby układu nerwowego w świetle prognoz demograficznych // Wiadomości lekarskie. – 2010. – Vol.2. – P.139. 18. Sarva G.M. Epidemiological studies of the effect of stroke on incident dementia: a systematic review / G.M. Sarva, B.S. Stefan // Stroke. – 2010. – Vol.41. – P.41–46. 19. Stavem K. Quality of Life 6 Months after Acute Stroke: Impact of Initial Treatment in a Stroke Unit and General Medical Wards / K. Stavem, O.M. Ronning // Cerebrovasc. Dis. – 2007. – Vol.23. – P.417–423. 20. Ware J.E. The MOS 36 Item Short – Form Health Survey (SF-36) / J.E. Ware, C.D. Sherbourne // Medical care. – 1992. – Vol.30. – N.6. – P.473–483.

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО МОЗГОВОГО ИНСУЛЬТА

*А.Р. Пулик, В.М. Різак, Б.В. Дикий,
С.В. Цімболинець, Ф.М. Дьордй, Т.А. Ковач*

Резюме. В статье приведены результаты исследования качества жизни пациентов после перенесенного мозгового инсульта. Обследовано 235 пациентов. Основную группу составили 135 пациентов, которые перенесли мозговой инсульт, контрольную группу – 100 пациентов с различными неврологическими заболеваниями, наличием артериальной гипертензии, но без мозгового инсульта в анамнезе. Для исследования качества жизни использовали опросник SF-36. Результаты исследования указали на снижение качества жизни у пациентов, после перенесенного мозгового инсульта, по сравнению с иными неврологическими больными.

Ключевые слова: качество жизни, мозговой инсульт, опросник SF-36

UDC 616:832-005.4-036.11-036.8

QUALITY OF LIFE OF PATIENTS AFTER CEREBRAL STROKE

*A.R. Pulyk, V.M. Rizak, B.V. Dyky, S.V. Tsymbolynets,
F.M. Dierdai, T.O. Kovach*

Purpose To analyze the quality of life of patients after cerebral stroke.

Design. The results of studying the quality of life of patients after cerebral stroke are presented in the paper. 235 patients were examined. The main group included 135 patients who endured cerebral stroke, suffering stroke, the control group consisted of 100 patients with other neurological disorders. SF-36 questionnaire was used to study the quality of life.

Findings. Our results indicate that quality of life of patients following the endured cerebral stroke is lower than in patients with other neurological disorders considering physical and mental health components.

Key words: quality of life, stroke, SF-36 questionnaire.

*Uzhgorod National University (Uzhgorod)
Pidhirna St.46
Uzhgorod
UA-88000
Ukraine
apulyk@gmail.com*

Clin. and experim. pathol. – 2012. – Vol.11, №4 (40). – P.128–133.

Надійшла до редакції 07.02.2012

Рецензент – проф. В. М. Пащковський

© О. Р. Пулик, В. М. Різак, Б. В. Дикий, С. В. Цімболинець, Ф. М. Дьордй, Т. О. Ковач, 2012

УДК 616-342-002-08-053.2

С.В. СокольникБуковинський державний медичний
університет, м. Чернівці**ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОГО
ЛІКУВАННЯ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ
ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ В ДІТЕЙ
(КАТАМНЕСТИЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ)**

Ключові слова: діти, виразкова хвороба дванадцятипалої кишки, поліоксидоній, катамнестичне спостереження.

Резюме. Проведено катамнестичне спостереження ефективності комплексного лікування виразкової хвороби дванадцятипалої кишки в дітей із включенням імуномодулятора нового покоління – поліоксидонію. Встановлено, що комплексна терапія цього захворювання в дітей забезпечує більш швидку позитивну динаміку клінічних показників, ендоскопічної картини, нормалізацію інтерлейкінового профілю, стійкість ерадикації *Helicobacter pylori* та зменшення частоти рецидивування.

Вступ

Сучасна концепція патогенезу виразкової хвороби дванадцятипалої кишки (ВХДПК) розглядає як основний її механізм порушення рівноваги між факторами агресії та факторами захисту слизової оболонки, що призводить до змін у роботі різних контролюючих систем організму в кожному конкретному випадку [2]. Ситуація погіршується наявністю суттєвих труднощів при виборі оптимальних засобів противиразкової терапії. Із часу відкриття та встановлення асоціативного зв'язку *Helicobacter pylori* (НР) із ВХДПК проведено багато досліджень антигелікобактерної активності більшості антибактеріальних засобів [1, 3, 4]. Однак навіть найкращі з відомих схем лікування не володіють 100 %-ю ефективністю. Дискутабельними залишаються питання, пов'язані з використанням конкретних фармакотерапевтичних режимів лікування ВХДПК [5]. Тому, в теперішній час, для досягнення стійкої ремісії все більше об'рунтованою є думка про необхідність суворої індивідуалізації лікування захворювання.

Мета дослідження

Оцінити в катамнезі ефективність комплексного лікування ВХДПК у дітей із застосуванням поліоксидонію.

Матеріал і методи

У дослідження включено 46 дітей віком від 12 до 18 років, хворих на НР-асоційовану ВХДПК (після підписання інформаційної згоди на дослідження) у стадії загострення, в яких спостерігалось порушення інтерлейкінового профілю. Дітей розподілено на дві групи: перша (основна) – 23

дитини, що отримували комплексну терапію з включенням поліоксидонію (виробник «Петровакс Фарм», Росія), імуномодулятора, що володіє протизапальним, детоксикаційним, мембраностабілізуювальним та антиоксидантним ефектами у дозі 0,012 г 2 рази на день за 30 хвилин до вживання їжі протягом 10 днів, друга (група порівняння) - 23 дитини, що отримували традиційну терапію відповідно до наказу МОЗ України № 438 від 26.05.2010 року. Групи спостереження репрезентативні за віком, статтю та місцем проживання ($p > 0,05$). Усім дітям проведено комплексне клінічно-параклінічне дослідження за загальноприйнятими методиками. Діагноз ВХДПК верифікувався за допомогою клінічного, ендоскопічного та морфологічного дослідження. Інтерлейкіновий профіль визначали у сироватці крові дітей шляхом імуноферментного аналізу із застосуванням діагностичних тест-систем ЗАТ «Вектор-Бест» (м. Новосибірськ, Росія) за допомогою імуноферментного аналізатора Stat-Fax-303 (США) до початку лікування та після повного загоєння виразки (18-20-та доба). Оцінку ефективності комплексного лікування проводили після виписки дитини з лікувального закладу, а також через 3 міс, 6 міс, 1 рік, 3 роки. Як критерії ефективності лікування використовували строки зникнення основних синдромів захворювання, характер ендоскопічної картини, стійкість ерадикації НР, частоту рецидивування, інтерлейкіновий профіль. Оцінку впливу лікування на показники інтерлейкінового профілю проводили шляхом визначення співвідношення прозапальних (інтерлейкін-1 β (ІЛ-1 β), інтерлейкін-8 (ІЛ-8)) та протизапального (інтерлейкін-4 (ІЛ-4)) інтерлейкінів в динаміці. Статистична обробка отриманих даних

проводилася за допомогою пакету комп'ютерних програм «Statistica 6.0».

Обговорення результатів дослідження

Діти обох груп до проведення лікування не вирізнялися за клінічними проявами захворювання (больовий синдром спостерігався у 100 % дітей, диспепсичний – у 86,9 %, інтоксикаційний – у 82,6 %) та ендоскопічною картиною (один виразковий дефект малого та середнього розмірів по передній або задній стінках цибулини ДПК діагностовано у 89,5 % дітей, у решти хворих – множинні виразкові дефекти слизової оболонки цибулини ДПК; у 100 % пацієнтів спостерігали ознаки дуоденіту, а у 26,1 % осіб – ерозії слизової оболонки ДПК). Аналіз динаміки клінічної симптоматики та характеру ендоскопічних проявів показав вірогідно швидший регрес основних симптомів захворювання в дітей основної групи (больовий синдром зникав на $5,1 \pm 0,9$ днів швидше ($p < 0,05$), диспепсичний – на $3,9 \pm 1,2$ днів ($p < 0,05$), інтоксикаційний – на $2,1 \pm 0,7$ днів ($p < 0,05$) на відміну від дітей групи порівняння). Динамічне спостереження за дітьми обох груп протягом трьох років показало, що через три місяці після виписки зі стаціонару біль відзначали 1 (4,3 %) дитина основної групи та 4 (17,4 %) дітей групи порівняння; через півроку – 3 (13,0 %) особи першої групи та 10 (43,5 %) осіб другої групи ($p < 0,01$), через 1 рік – 17 (73,9 %) дітей групи порівняння та 7 (30,4 %) дітей основної групи ($p < 0,05$), через 3 роки – 20 (86,9 %) дітей, що отримували протокольну терапію та лише 12 (52,2 %) дітей, що отримували комплексне лікування. Подібна картина відзначена і в частоті прояву диспепсичного та інтоксикаційного синдромів. Так, через 3 місяці ознаки диспепсії та хронічної інтоксикації відзначали лише у 2 (8,7 %) дітей групи порівняння; через півроку – у 2 (8,7 %) осіб першої групи та у 6 (26,1 %) осіб другої групи, через 1 рік – у 5 (21,7 %) дітей основної групи та у 14 (60,9 %) дітей групи порівняння ($p < 0,01$); через 3 роки – 17 (73,9 %) дітей, що отримували протокольну терапію та лише 9 (39,1 %) дітей, що отримували комплексне лікування ($p < 0,05$).

При ендоскопічному дослідженні, проведеному на 21 добу, вірогідно частіше в дітей групи порівняння спостерігали наявність на місці виразкового дефекту витягнутого рубця червоного кольору (69,6 % та 39,1 % відповідно, $p < 0,05$) та ознаки дуоденіту (78,3 % та 47,8 % відповідно, $p < 0,05$). Через 3 місяці та через півроку загострення ВХДПК із наявністю виразок або ерозій виявлено лише в дітей групи порівняння (2 особи (8,7 %) та 5 осіб (21,7 %) відповідно); через 1 рік – 10 (43,5 %) осіб другої групи та 2 (8,7 %) особи першої групи ($p < 0,01$); через 3 роки – 15 (65,2 %) дітей, що отримували протокольну терапію та 4 (17,4 %) дітей, що отримували комплексне лікування ($p < 0,01$).

Отже, аналіз динамічного спостереження за хворими показав вірогідно частішу появу клінічної симптоматики та позитивної ендоскопічної картини в дітей групи порівняння на відміну від дітей основної групи. Причому, дана закономірність зберігається в різні строки спостереження.

Стійкість ерадикації НР при динамічному спостереженні представлена в таблиці. Вірогідно стійкої успішної ерадикації НР вдалося досягти в дітей основної групи. Крім того, встановлено, що загострення ВХДПК із наявністю виразкового дефекту вірогідно частіше спостерігалися при рецидиві НР незалежно від строків спостереження в осіб обох груп ($p > 0,05$).

Аналіз результатів визначення інтерлейкінового профілю в дітей обох груп показав, що до лікування як у першій, так і в другій групі зафіксовано переважаючі прозапальні інтерлейкіни над протизапальними (IL-1, IL-6, IL-8, IL-17 та IL-18) ($p > 0,05$). Після проведеного лікування в дітей групи порівняння співвідношення між прозапальними та протизапальними інтерлейкінами (IL-17/IL-6/IL-8/IL-17) майже не змінилося (10,23 \pm 1,12, $p > 0,05$). Проте в дітей основної групи коефіцієнт вірогідно знизився (2,34 \pm 2,11, $p < 0,05$), хоча не досягнув норми. Через 3 місяці спостерігали нормалізацію показників у дітей I групи та незначне зниження співвідношення в дітей II групи з досягненням норми через півроку. Цікавим є те, що

Таблиця

Стійкість ерадикації *Helicobacter pylori* за даними динамічного спостереження

Наявність <i>Helicobacter pylori</i>		Строки спостереження				
		після виписки	3 міс.	6 міс.	1 рік	3 роки
Основна група	Абс.	2	3	7	7	9
	%	8,7	13,0	30,4	30,4	39,1
Група порівняння	Абс.	8	9	11	13	16
	%	34,8*	39,1*	47,8*	56,5*	69,6*

Примітка. * - вірогідно щодо показників групи порівняння ($p < 0,05$)

при рецидивуванні захворювання в осіб обох груп знову відзначено підвищення коефіцієнту співвідношення прозапальних/протизапального інтерлейкінів, однак вірогідно вищими показники були в дітей групи порівняння. У дітей основної групи рівень прозапальних інтерлейкінів був у межах норми або незначно підвищений на фоні вірогідно підвищеного рівня протизапальних. Це сприяє більш сприятливому перебігу захворювання. Отримані результати можуть свідчити про пролонгований вплив комплексної терапії на рівень інтерлейкінів та, відповідно, на тривалість запального процесу. У той же час, тривале збереження підвищеного рівня інтерлейкінів із домінуванням прозапальних, що спостерігається в дітей групи порівняння, свідчить про пролонгування запального процесу та недостатню ефективність проведеної терапії.

Висновок

Застосування комплексного підходу з використанням поліоксидонію до лікування дітей із *Helicobacter pylori*-асоційованою виразковою хворобою дванадцятипалої кишки, в яких спостерігаються зміни інтерлейкінового профілю, сприяє досягненню більш стійкої ремісії та знижує частоту розвитку рецидивів.

Перспективи подальших досліджень

Доцільно провести аналіз ефективності застосування різних схем лікування виразкової хвороби дванадцятипалої кишки в дітей залежно від виявлених етіологічних факторів.

Література. 1. Динамика показателей про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов с сочетанием описторхоза с *H. pylori*-ассоциированным гастритом / В.А. Ахмедов, М.А. Кривевич, В.А. Остапенко [и др.] // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. – 2009. - №1. – С.20-25. 2. Сивков А.С. Индивидуальная безопасность фармакотерапии при оценке активности изофермента цитохрома P-450 3A4 (СУ-Р3А4) / А.С.Сивков, С.В.Пауков, Ю.В.Рувинов // Клин. мед. – 2010. - №2. – С.61-67. 3. CagA, vacA and iceA genotypes of

Helicobacter pylori isolated from children in Shanghai / Y.Zhou, Y.Huang, C.Shao [et al.] // Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. – 2010. - Vol. 12(4). – P. 267-71. 4. Cytokine expression in pediatric *Helicobacter pylori* infection / A.I.Lopes, M.Quiding-Jarbrink, A.Palha [et al.] // Clin. Diagn. Lab. Immunol. – 2005. – Vol. 12. – P.994-1002. 5. Utility of a stool antigen test to detect the incidence of *Helicobacter pylori* infection and familial and community environmental risk factors for this infection in pediatric age / T.Sabbi, L.Dall'Oglio, P.De Angelis [et al.] // Pediatr. Med. Chir. – 2012. – Vol.34(2). – P. 89-95.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ У ДЕТЕЙ (КАТАМНЕСТИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

С. В. Сокольник

Резюме. Проведено катамнестическое наблюдение эффективности комплексного лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей с включением иммуномодулятора нового поколения – полиоксидония. Установлено, что комплексная терапия этого заболевания у детей обеспечивает более быструю положительную динамику клинических показателей, эндоскопической картины, нормализацию интерлейкинового профиля, стойкость эрадикации *Helicobacter pylori* и уменьшение частоты рецидивирования.

Ключевые слова: дети, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, полиоксидоний, катамнестическое наблюдение.

EFFICIENCY OF A MULTIMODALITY TREATMENT OF DUODENAL ULCER IN CHILDREN (A CATAMNESTIC OBSERVATION)

S. V. Sokolnyk

Abstract. A catamnestic observation of efficiency of a multimodality treatment of duodenal ulcer in children with inclusion of an immunomodulator of a new generation – Polyoxidonium has been carried out. It has been established that multimodality therapy of this disease in children guarantees more quicker positive dynamics of clinical indices, endoscopic picture, normalization of an interleukins profile, resistance of *Helicobacter pylori* eradication and reduction of frequency of recurrence.

Key words: children, duodenal ulcer, Polyoxidonium, a catamnestic observation.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2012. - Vol.11, №4 (40). - P.134-136.

Надійшла до редакції 07.02.2012

Рецензент – проф. О.І.Волошин

© С.В. Сокольник, 2012

УДК 616.831. – 018 - 053

С. С. Ткачук
В. П. Гавалешко

Буковинський державний медичний
 університет, м. Чернівці

СУБМІКРОСКОПІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА СТРУКТУРНИХ КОМПОНЕНТІВ НИРКИ ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ, УСКЛАДНЕНИМ НЕПОВНОЮ ГЛОБАЛЬНОЮ ІШЕМІЄЮ- РЕПЕРFUЗИЄЮ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

Ключові слова: цукровий діабет,
 каротидна ішемія-реперфузія,
 нирки, субмікроскопічні зміни.

Резюме. У щурів із чотиримісячним цукровим діабетом на фоні порушення мікроциркуляції в нирковому тільці та перитубулярній сітці розвиваються пошкодження структури епітеліоцитів проксимальних і дистальних канальців нирки. Каротидна ішемія-реперфузія спричиняє в нирках значні судинні розлади, що негативно впливає на гістоструктуру подоцитів ниркових тілець та епітеліоцитів звивистих канальців. Найсуттєвіші зміни структурних компонентів нефрона та судинного русла нирки встановлені за умов ускладнення цукрового діабету каротидною ішемією-реперфузією.

Вступ

Незважаючи на широкий арсенал ренопротективної терапії, що застосовується при цукровому діабеті (ЦД), діабетична нефропатія залишається найбільш поширеною причиною Alpha ниркової недостатності [3, 5]. Збільшення кількості хворих на ЦД із термінальною стадією ниркової недостатності сьогодні розцінюється як важлива медико-соціальна проблема. Згідно класичних поглядів, діабетичну нефропатію прийнято розглядати як пізнє ускладнення ЦД, однак морфологічні її прояви виявлені в щурів із двотижневим захворюванням. Вони полягають в акумуляції екстрацелюлярного матриксу, потовщенні гломерулярної і тубулярної базальної мембрани, зміні структури подоцитів, посиленні їх апоптозу, збільшенні сумарного об'єму мезангію і його клітин, довжини фільтраційних щілин та ін. [6, 7, 9, 12, 14].

Добре відомо, що у хворих на ЦД значно зростає частота атеросклеротичних уражень із розвитком макроангіопатій [8, 11]. Критерієм атеросклеротичного ураження стінок артерій є збільшення товщини інтима-медіа (ТІМ). У пацієнтів із ЦД ТІМ сонних артерій значно більша, ніж в осіб відповідного віку і статі, які не страждають на діабет [4, 13]. Навіть незначне збільшення ТІМ сонної артерії є несприятливим щодо прогнозу ішемічної хвороби серця та інсульту [3, 14]. Є дослідження, які підтверджують збільшення ТІМ сонних артерій при прогресуванні діабетичної нефропатії, демонструють взаємозв'язок ТІМ сонних артерій і деяких параметрів функціональ-

ного стану нирок, включаючи швидкість клубочкової фільтрації [4, 11]. Однак досліджень ультраструктурного стану нирок при поєднанні ЦД та каротидної ішемії при аналізі літератури з даної проблеми ми не зустріли.

Мета дослідження

Вивчити субмікроскопічні характеристики структурних компонентів нирки щурів з експериментальним цукровим діабетом, ускладненим двобічною каротидною ішемією-реперфузією.

Матеріал і методи

ЦД моделювали однократним внутрішньочеревним введенням стрептозоточину (Sigma, США, 60 мг/кг маси тіла) двомісячним щурам [1]. У дослід брали щурів із рівнем глікемії вище 10 ммоль/л. Тривалість діабету – чотири місяці. У шестимісячних щурів контрольної групи та тварин із ЦД здійснювали 20-хвилинну оклюзію обох сонних артерій, після чого кровотік відновлювали [2]. Тварин виводили з експерименту на 12 добу постішемічного періоду. Для електроннооптичних досліджень фрагменти нирок фіксували у 2,5 % розчині глутаральдегіду (рН 7,3-7,4) протягом години, після чого переносили в буферний розчин і промивали впродовж 20-30 хвилин, здійснювали одногодинну фіксацію 1 % розчином чотириокису осмію на буфері Міллонга, а потім – дегідратацію в спиртах і ацетоні та заливали в суміш епоксидних смол і аралдиту. Ультратонкі зрізи, виготовлені на ультрамікротомі УМПТ-7, забарвлювали 1 % водним розчином уранілацетату, контрасту-

вали цитратом свинцю та вивчали за допомогою електронного мікроскопа ПЕМ-125К [10]. Аналізували загальний вигляд та структуру клітин, електроннопрозорість, форму і структуру клітинних компартментів.

Усі дослідження проводилися з дотриманням Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовують в експериментах та інших наукових цілях, від 18.03.1986 р., Директиви ЄЕС № 609 від 24.11.1986 р. і наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

Обговорення результатів дослідження

На рисунках 1-3 представлені електроннограми судинного клубочка та епітеліоцитів проксимального і дистального відділів нефрона нирки інтактного щура.

Результати електронномікроскопічного дослідження структурних компонентів нирки щура з ЦД показали, що в гемокапілярах ниркових тілець наявне повнокрів'я (рис. 4). Просвіти більшості капілярів заповнені еритроцитами. Базальна мембрана нерівномірна за товщиною, з нею контактують цитоподії різних розмірів. Одні з них потовщені, короткі, інші – видовжені, вузькі, щільно між ними контуруються погано. Цитотрабекули подоцитів і перікаріони помірної електронної щільності, збільшені за площею. Каріолема ядер утворює поодинокі глибокі інвагінації, в каріоплазмі наявні гетерохроматинові ділянки. Ядерця спостерігаються рідко. Цитоплазма клітин збіднена органелами, мітохондрії невеликі, ущільнені, в їх осміофільному матриксі погано контуруються кристи. Цитоплазматичні ділянки ендотеліоцитів, розміщених по іншій бік базальної мембрани, мають нечисельні фенестри різних розмірів.

Гемокапіляри перитубулярної сітки мають розширені просвіти, в них наявні сладж-ефекти, місцями – порушення цілісності їх стінки. Епітеліоцити проксимальних каналців невисокі, їх цитоплазма локально просвітлена, мітохондрії гіпертрофовані. Мембранні складки в базальній частині клітин укорочені, невпорядковано розміщені. Мікроворсинки на апікальному полюсі пошкоджені, фрагментовані (рис. 5).

Епітеліоцити дистальних каналців нефрона розташовані на осміофільній гомогенній базальній мембрані перитубулярного гемокапіляра. На базальному полюсі клітин мітохондрії зберігають упорядковане розташування, проте вони невеликі, кристи в їх гомогенному мітохондріальному матриксі погано контуруються. Мембранні складки в окремих ділянках цитоплазми базальних частин епітеліоцитів укорочені та нечіткі (рис. 6).

При електронномікроскопічному дослідженні кіркової речовини нирок щурів після ішемії-ре-

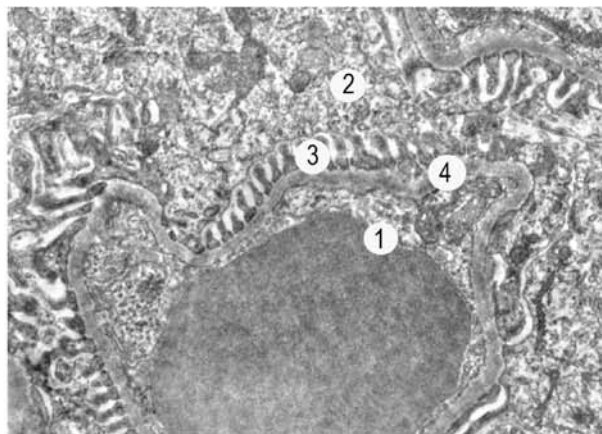


Рис. 1. Ультраструктурна організація компонентів судинного клубочка нирки інтактного щура. Просвіт гемокапіляра з еритроцитом (1), цитотрабекула (2), цитоподії (3), базальна мембрана (4). Зб. 12 000 х.

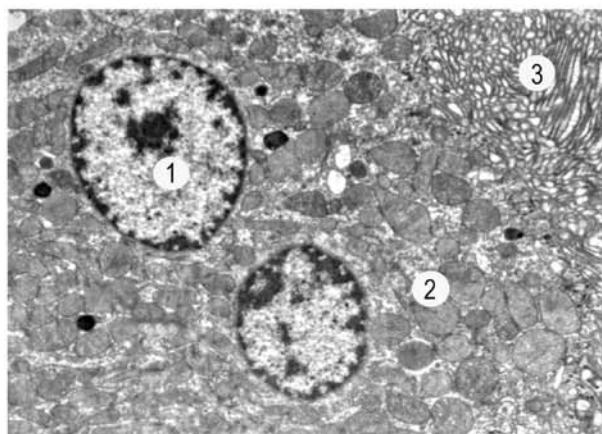


Рис. 2. Субмікроскопічний стан епітеліоцита проксимального відділу нефрона нирки інтактного щура. Ядро (1), цитоплазма (2), мікроворсинки (3). Зб. 11 000 х.

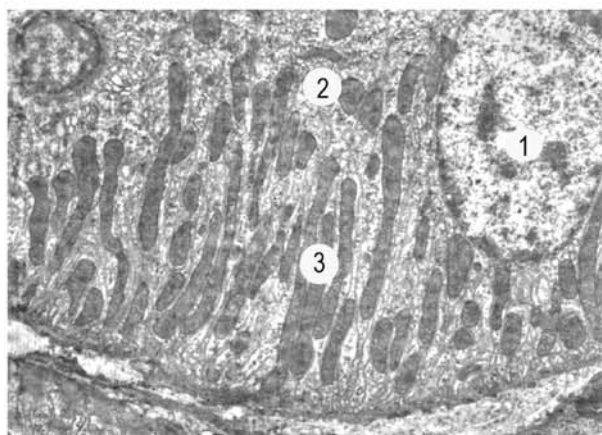


Рис. 3. Ультраструктурна організація епітеліоцита дистального відділу нефрона нирки інтактного щура. Ядро (1), цитоплазма (2), мітохондрії між складками плазмолемі (3). Зб. 11 000 х.

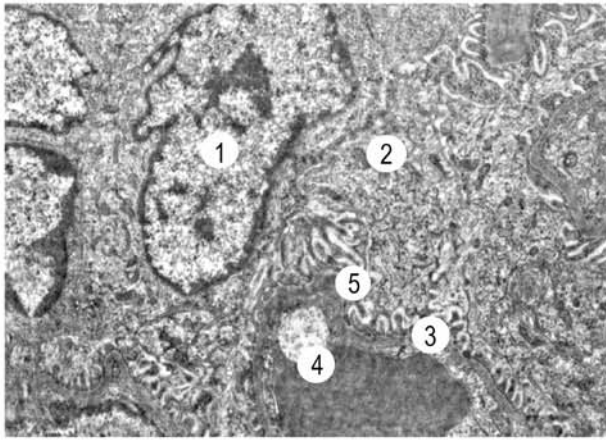


Рис. 4. Фрагмент гемокапіляра судинного клубочка ниркового тільця щура з цукровим діабетом. Ядро (1) і цитоплазма подоцита (2), базальна мембрана (3), просвіт капіляра (4), цитоподії (5). Зб. 6 000 х.

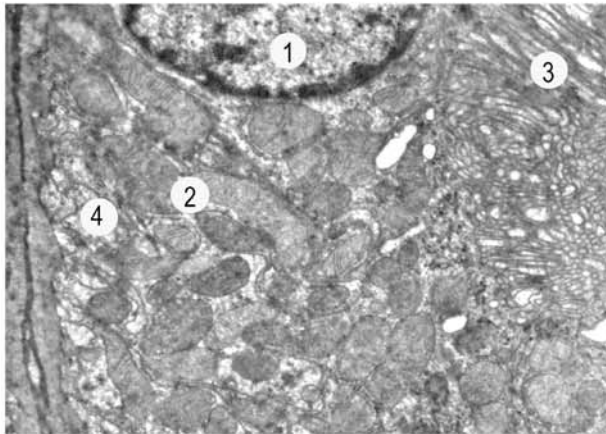


Рис. 5. Ультраструктурний стан епітеліоцита проксимального відділу нефрона при цукровому діабеті. Фрагмент ядра (1), гіпертрофована мітохондрія (2), пошкоджені мікрроворсинки (3), короткі мембранні складки (4). Зб. 17 000 х.

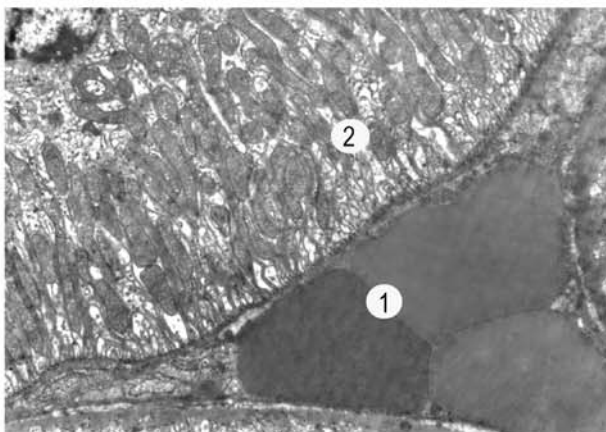


Рис. 6. Ультраструктура епітеліоцита дистального відділу нефрона та гемокапіляра нирки щура з діабетом. Широкий просвіт капіляра з еритроцитами (1),

перфузії головного мозку встановлено зміни в усіх компонентах нефрона (рис. 7-9). Просвіти капілярів судинного клубочка ниркових тілець вузькі, заповнені еритроцитами. Окремі гемокапіляри мають широкі просвіти, повнокровні. Цитоплазматична частина ендотеліоцитів має помітно розширені фенестри, а зона органел – світлу гіалоплазму з гіпертрофованими мітохондріями, просвітленим матриксом і частково редукованими кристами. Невеликі каналці гранулярної ендоплазматичної сітки та цистерни комплексу Гольджі розширені. Базальна мембрана кровеносних капілярів місцями потовщена, контури її нечіткі, а тришаровість будови на окремих ділянках втрачена. У подоцитах наявні набряк цитоплазми, деструкція органел, потовщення цитотрабекул. Для цитопедикул характерні гетерогенні зміни. Окремі з них потовщені, короткі, а інші – видовжені й витончені. Просвіти між цитопедикулами розширені або погано виявляються (рис. 7).

Субмікроскопічні дослідження каналців нефрона щурів даної експериментальної групи показали значні зміни ядер і цитоплазми епітеліоцитів, які утворюють їх стінку. Для клітин проксимальних відділів нефрона характерне просвітлення каріоплазми. У круглих ядрах наявні незначні осміюфільні ділянки конденсованого хроматину. Більшу частину каріоплазми займають електроннопрозорі та еухроматинові ділянки. У цитоплазмі спостерігаються різних розмірів мітохондрії: гіпертрофовані, з гомогенним матриксом і редукованими кристами, а також невеликих розмірів із помірно осміюфільним матриксом, в якому наявні кристи. Канальців ендоплазматичної сітки мало, вони нерівномірно розширені, на їх мембранах мало рибосом. Є також різних розмірів округлі осміюфільні структури. Мембранні складки в базальній частині цитоплазми нечисельні, мають невпорядковане розташування. Мікрроворсинки на апікальній поверхні клітин пошкоджені, частково потовщені і фрагментовані. Просвіти гемокапілярів перитубулярної сітки розширені, вповнені форменими елементами крові. Їх базальна мембрана потовщена, осміюфільна (рис. 8).

В епітеліоцитах дистальних каналців наявні округло-овальні ядра, з осміюфільними ділянками гетерохроматину в каріоплазмі, локалізованими переважно біля каріолеми. У цитоплазмі базальної частини клітин щільно розташовані мітохондрії, переважно подовгуватої форми, з нечіткими, погано контурованими мембранними складками плазмолемми (рис. 9). В апікальній частині цитоплазми електроннопрозора, включає вакуолі різної величини.

Найсуттєвіші субмікроскопічні зміни структурних компонентів нирок встановлені в щурів із

поєднанням ЦД та каротидної ішемії-реперфузії (рис. 10-12). Кровоносні капіляри в судинних клубочках ниркових тілець тварин даної групи мають вузькі просвіти, заповнені еритроцитами. Цитоплазма ендотеліоцитів місцями набрякла, електроннопрозора, в інших ділянках – ущільнена, осміофільна, в ній погано виявляються фенестри. Порушується цілісність мембранних органел, зустрічаються ділянки цитоплазми без органел або із залишками мітохондрій та компонентів ендоплазматичної сітки, що фрагментуються. Базальна мембрана місцями потовщена і втрачає тришарову будову, стає гомогенною (рис. 10).

У цитоплазмі подоцитів мало органел, вони деструктивно змінені. Канальці гранулярної ендоплазматичної сітки нечисельні, просвіти їх спадаються. Мітохондрій також мало, вони мають осміофільний матрикс, кристи частково пошкоджені, погано контуруються. Цитотрабекули потовщені, на окремих ділянках – стають гладкими. Цитоподії різних розмірів, між ними розширені просвіти. У частини подоцитів спостерігаються значно змінені ядра, глибокі інвагінації роблять їх посіченими, що нагадує каріорексис.

Гемокапіляри перитубулярної сітки мають розширені просвіти, повнокровні. Базальна мембрана розшарована, вогнищево просвітлена з боку проксимального канальця. У цитоплазмі ендотеліоцитів наявні як вогнищево набряклі ділянки, так і значно витончені. Фенестрація цитоплазматичних частин ендотеліальних клітин погано визначається (рис. 11).

За умов цього експерименту значних змін зазнають епітеліоцити канальців нефронів. Серед епітеліоцитів стінки проксимальних канальців наявні клітини, для яких характерні локально електроннопрозорі ділянки цитоплазми. Спостерігається неупорядковане розташування мітохондрій із гомогенізованим осміофільним матриксом і погано вираженими кристами. Наявні великі, округлі, осміофільні структури. Змінена структура мікрроворсинок на апікальній поверхні епітеліоцитів, вони частково зруйновані та фрагментовані. Ядра мають округло-овальну форму, ядрця є лише в окремих ядрах, вони невеликі, ущільнені, з гетерохроматиновими ділянками. Такий стан ядер відображає їх низьку функціональну активність. У базальній частині клітин зменшується протяжність мембранних складок, вони погано виражені, порушується впорядкованість розташування мітохондрій між ними (рис. 12).

У базальній частині цитоплазми епітеліоцитів дистальних канальців порушена мембранна система та структура мітохондрій. Спостерігаються електроннопрозорі ділянки між пошкодженими

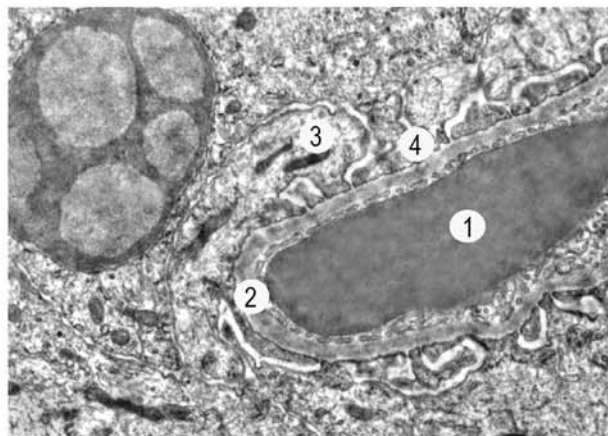


Рис. 7. Ультраструктурні зміни гемокапіляра судинного клубочка ниркового тілець щура при каротидній ішемії. Просвіт капіляра (1), базальна мембрана (2), цитотрабекули (3), цитоподії (4). Зб. 9 000 х.

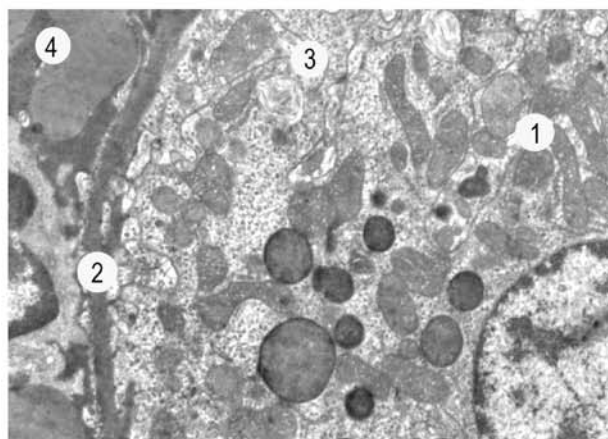


Рис. 8. Ультраструктурні зміни базальної частина епітеліоцита проксимального відділу нефрона щура при каротидній ішемії. Деструкція мітохондрій (1), потовщена базальна мембрана (2), нечіткі мембранні складки (3), широкий просвіт капіляра з форменими елементами крові (4). Зб. 15 000 х.

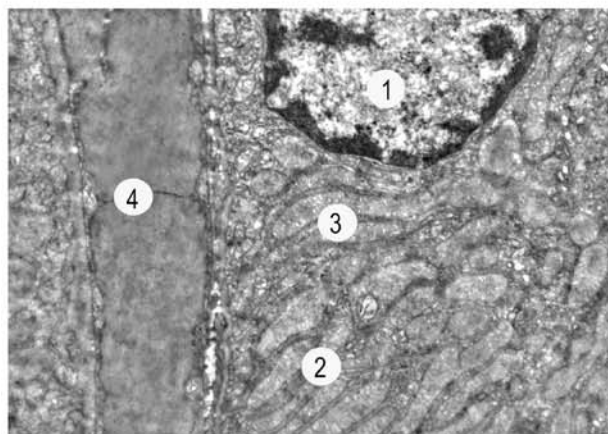


Рис. 9. Ультраструктурні зміни базальної частини епітеліоцита дистального відділу нефрона і гемокапіляра щура при каротидній ішемії. Фрагмент ядра (1), мітохондрії (2), складки мембран плазмолеми (3), просвіт капіляра з еритроцитами (4). Зб. 15000 х.

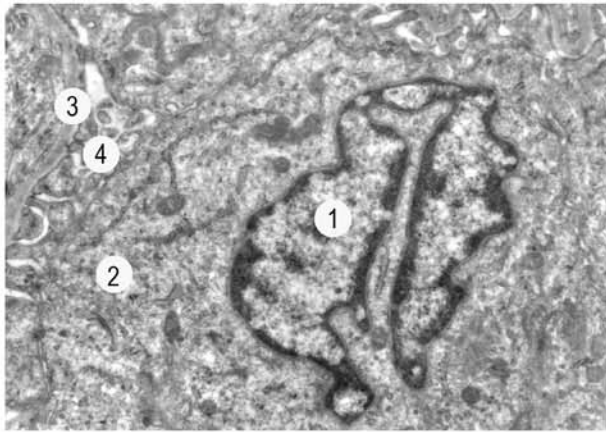


Рис. 10. Ультраструктурні зміни компонентів судинного клубочка ниркового тільця при діабеті та каротидній ішемії. Значно змінені ядро (1) і цитоплазма подоцита (2), базальна мембрана (3), цитоподії (4). Зб. 11 000 х.

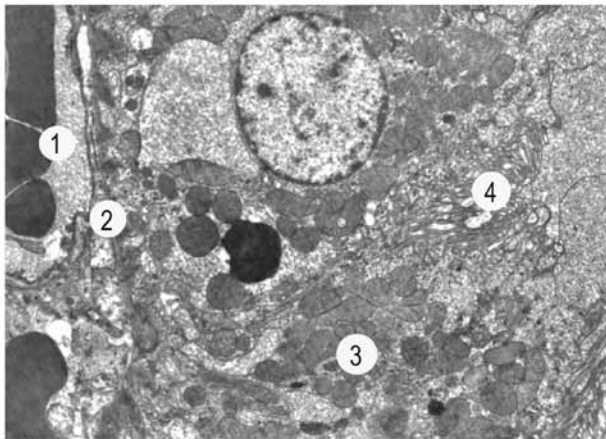


Рис. 11. Ультраструктурні зміни епітелію та гемокapіляра кіркової речовини нирки при діабеті та каротидній ішемії. Широкий просвіт капіляра (1), базальна мембрана (2), цитоплазма епітелію проксимального каналця (3), мікрворсинки (4). Зб. х 9 000.

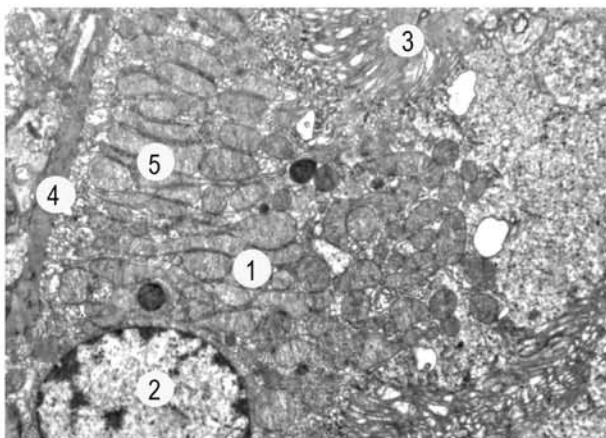


Рис. 12. Ультраструктурні зміни епітелію проксимального каналця нефрона щура при діабеті та каротидній ішемії. Цитоплазма (1), ядро (2), пошкоджені мікрворсинки (3), базальна мембрана (4), мітохондрії (5). Зб. 12 000 х

мембранами біля потовщеної базальної мембрани. Такий ультраструктурний стан епітеліоцитів каналців нефрона свідчить про порушення процесу сечоутворення – фази реабсорбції.

Висновки

1. При чотиримісячному експериментальному цукровому діабеті в нирках щурів на фоні порушення мікроциркуляції в нирковому тільці та перитубулярній сітці розвиваються пошкодження структури епітеліоцитів проксимальних і дистальних каналців. Дестабілізація і деструкція плазматичних і органоїдних мембран негативно впливає на перебіг фаз сечоутворення, функціональні можливості органу.

2. За умов каротидної ішемії-реперфузії в нирках відбуваються значні судинні розлади, що негативно впливає на гістоструктуру подоцитів ниркових тілець та епітеліоцитів звивистих каналців.

3. Найсуттєвіші зміни структурних компонентів нефрона та судинного русла нирки встановлені за умов ускладнення цукрового діабету каротидною ішемією-реперфузією.

Перспективи подальших досліджень

Будуть продовжені дослідження в наміченому напрямі.

Література. 1. Леньков О.М. Перекисне окиснення ліпідів та антиоксидантний захист у корі головного мозку і гіпокампі за умов двобічної каротидної ішемії-реперфузії при експериментальному цукровому діабеті в самців-щурів / О.М.Леньков // Клін. та експеримен. патол.– 2009.– Т.VIII, №2.– С.44-46. 2. Скибо Г.Н. Использование различных экспериментальных моделей для изучения клеточных механизмов ишемического поражения мозга / Г.Н.Скибо // Патология. – 2004. – Т.1, №1. – С. 22-30. 3. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes / T.Ninomiya, V.Perkovic, B.E.de Galan, S.Zoungas [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2009. – Vol. 20, №8. – P.1813-1821. 4. An association between the estimated glomerular filtration rate and carotid atherosclerosis / R.Kawamoto, N.Ohtsuka, T.Kusunoki, N.Yorimitsu // Intern. Med. – 2008. – Vol.47, №5. – P. 391-398. 5. Association of genetic variants at 3q22 with nephropathy in patients with type 1 diabetes mellitus / B.He, A.M.Osterholm, A.Hoverfält, C.Forsblom // Am. J. Hum. Genet. – 2009. – Vol.84, №1. – P. 5-13. 6. Erythromycin ameliorates renal injury via anti-inflammatory effects in experimental diabetic rats / A.Tone, S.K.Hikata, M.Sazaki, S.Ohga // Diabetologia. -2005. – Vol.48, №11. – P. 2402-2411. 7. Glomerular structural changes in pregnant, diabetic, and pregnant-diabetic rats / R.Rasch, F.Lauszus, T.J.Skovhus, A.Flyvbjerg // Acta pathol. microbiol. immunol. Scand. - 2005. –Vol. 113, № 7-8. – P. 465-472. 8. High frequencies of diabetic micro- and macroangiopathies in patients with type 2 diabetes mellitus with decreased estimated glomerular filtration rate and normoalbuminuria / H.Ito, Y.Takeuchi, H.Ishida, S.Antoku [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2010. – Vol.25, №4. – P.1161-1167. 9. High glucose and angiotensin II increase b1 integrin and integrin-linked kinase synthesis in cultured mouse podocytes / H.S.Young, K.Y.Sun, L.Y.Hwa [et al.] // Cell. Tiss. Res. – 2006. – Vol.323, №2. – P. 321-332. 10. Reynolds E.S. The use of lead citrate at high pH as an electronopaque stain in electron microscopy / E.S.Reynolds // J.Cell.Biol.– 1993.– Vol.17.– P.208-212. 11. Risk of macrovascular disease stratified by stage of chronic kidney disease in type 2 diabetic patients: critical level of the estimated glomerular filtration rate and the significance of hyperuricemia / K.Tanaka, S.Hara,

A.Kushiya, Y.Ubara [et al.] // Clin. Exp. Nephrol. – 2011. – Vol.15, №3. – P.391-397. 12. Significant glomerular basement membrane thickening in hyperglycemic and normoglycemic diabetic-prone BB Wistar rats / E.C. Carlson, C. van Rihard, J.L. Audette, M.A. Finke [et al.] // Anat. Res. – 2004. – Vol. 281, №2. – P.1308-1318. 13. The estimated GFR, but not the stage of diabetic nephropathy graded by the urinary albumin excretion, is associated with the carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study / H.Ito, Y.Komatsu, M.Mifune, S.Antoku [et al.] // Cardiovascular Diabetol. – 2010. – 15; 9:18. doi:10.1186/1475-2840-9-18. 14. The podocyte and diabetes mellitus: is the podocyte the key to the of diabetic origins nephropathy? / G.R. Reddy, K. Kotlyarevska, R.F. Ransom, R.K. Menon // Curr. Opin. Nephrol. Hypertension. – 2008. – Vol.17, Is.1. – P.32-36.

СУБМИКРОСКОПИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СТРУКТУРНЫХ КОМПОНЕНТОВ ПОЧКИ КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ, ОСЛОЖНЕННЫМ НЕПОЛНОЙ ГЛОБАЛЬНОЙ ИШЕМИЕЙ-РЕПЕРFUЗИЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

С. С. Ткачук, В. П. Гавалешко

Резюме. У крыс с четырехмесячным сахарным диабетом на фоне нарушения микроциркуляции в почечном тельце и перитубулярной сетке развиваются повреждения структуры эпителиоцитов проксимальных и дистальных канальцев почки. Каротидная ишемия-реперфузия вызывает в почках значительные сосудистые расстройства, которые негативно влияют на гистоструктуру подоцитов почечных телец и эпителиоцитов извитых канальцев. Наиболее существенные изменения структурных компонентов нефрона и сосудистого

русла почки установлены при осложнении сахарного диабета каротидной ишемией-реперфузией.

Ключевые слова: сахарный диабет, каротидная ишемия-реперфузия, почки, субмикроскопические изменения.

SUBMICROSCOPIC CHARACTERISTIC OF KIDNEY STRUCTURAL COMPONENT IN RATS WITH EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS COMPLICATED BY INCOMPLETE GLOBAL ISCHEMIA-REPERFUSION OF THE BRAIN

S. S. Tkachuk, V. P. Gavaleshko

Abstract. In rats with four-months diabetes mellitus violations of epithelial cells structure of proximal and distal renal tubules occur again the background of microcirculation disturbance in renal corpuscle and peritubular network. Carotid ischemia-reperfusion causes significant vascular disorders in the kidney that adversely affects histological structure of podocyte cells and epithelial cells of the renal convoluted tubules. The most significant change in the structural components of the nephron and renal vascular bed has been stated in diabetes mellitus complicated by carotid ischemia-reperfusion.

Key words: diabetes mellitus, carotid ischemia-reperfusion, kidneys, submicroscopic changes.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2012. - Vol.11, №4 (40). - P.137-142.

Надійшла до редакції 07.02.2012

Рецензент – проф. В.Ф. Мислицький

© С. С. Ткачук, В. П. Гавалешко, 2012

УДК 616.348-002-036.22

С. И. Цуркан
В. А. Думбрава

Государственный университет медицины
и фармации им. Н. Тестемицану
Республики Молдова

ВСЕГДА ЛИ НУЖНА ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОМ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ?

Ключевые слова: неспецифический язвенный колит, поддерживающая терапия, интермиттирующая терапия.

Резюме. В проспективном клиническом исследовании у 59 пациентов с нераспространенными формами ЯК при легкой/умеренной степени активности заболевания в состоянии стойкой клинической и эндоскопической ремиссии не выявлено преимуществ постоянной поддерживающей терапии по сравнению с интермиттирующей терапией. При таком варианте течения заболевания длительная поддерживающая терапия, вероятно, не является обязательной.

Введение

Эффективным и общепринятым методом поддерживающей терапии при неспецифическом язвенном колите является постоянный или, по меньшей мере, длительный, не менее 1,5 – 2 лет, прием аminosалицилатов [1, 4]. Последний систематический обзор базы данных Cochrane, посвященный пероральному приему аminosалицилатов показал, что необходимо лечить 6 пациентов для предотвращения одного случая обострения (number-needed-to treat = 6) [3]. Метод комбинированного введения медикамента (*per os* и *per rectum*) в клинических исследованиях показал более высокую эффективность [6], однако в повседневной практике эти преимущества нивелируются существенным снижением приверженности пациентов к лечению.

С другой стороны, клинический опыт показывает, что у ряда больных после наступления клинической ремиссии отмечаются длительные «светлые» периоды без обострений независимо от приема медикаментов. Некоторые пациенты, вопреки рекомендациям врачей, вырабатывают собственную тактику лечения: принимают аminosалицилаты короткими курсами во время обострения и некоторое время после. Такая тактика бывает успешной, как правило, у пациентов с легкими/умеренными формами ЯК при условии достижения стойкой клинической ремиссии. Мы предположили, что краткосрочное прерывистое (интермиттирующее) лечение может быть альтернативным методом у данной категории больных.

Цель исследования

Сравнить эффективность постоянной поддерживающей и интермиттирующей терапии амино-

салицилатами у больных с дистальными формами ЯК в состоянии клинической и эндоскопической ремиссии.

Материал и методы

Проспективное исследование проводилось на базе Клиники гастроэнтерологии Республиканской клинической больницы с 2006 по 2011 годы. Пациенты, достигшие клинической ремиссии после лечения дебюта или обострения ЯК, были последовательно рандомизированы и включены в группы сравнения.

Критериями включения являлись: возраст старше 18 лет; стабильная клиническая ремиссия более 4 недель, поддерживаемая аminosалицилатами (клиническая ремиссия определялась по модифицированной шкале Truelove & Witts при ≤ 2 баллах); эндоскопическая ремиссия (отсутствие всех макроскопических признаков активного воспаления); эндоскопическая распространенность поражения во время последнего обострения дистальнее селезеночного угла (ректит, ректосигмоидит без или с вовлечением нисходящей кишки); легкая или умеренная степень тяжести последнего обострения.

Критериями исключения являлись: распространенные формы ЯК (поражение проксимальнее селезеночного угла); тяжелая степень обострения (в том числе в анамнезе); достижение ремиссии после парентерального введения кортикостероидов и/или длительный прием кортикостероидов (более 3 месяцев); хронические заболевания при необходимости длительного приема медикаментов; тяжелые сопутствующие поражения ЖКТ, независимо от приема медикаментов (аутоиммунный гепатит, цирроз печени, синдром мальабсорбции и др.).

Стабильная клиническая и эндоскопическая ремиссия после обострения легкой/умеренной степени тяжести с дистальным или левосторонним поражением кишки была диагностирована у 59 больных: 27 больных были включены в группу постоянной поддерживающей терапии (ППТ) и 32 – в группу интермиттирующей терапии (ИТ). Пациенты из группы ППТ принимали 1,5-2 г месалазина/сульфасалазина в день на протяжении всего периода исследования или до обострения заболевания. Пациенты из группы ИТ принимали 1,5-2 г месалазина/сульфасалазина в течение 3 месяцев и затем прерывали поддерживающую терапию. Пациентам из данной группы было рекомендовано, при появлении первых признаков обострения, начинать прием аminosалицилатов в дозе 1,5-2 г в течение 7-10 дней и, в случае достижения клинической ремиссии, продолжить прием медикаментов в течение еще 3 недель с дальнейшим прекращением медикаментозного лечения. В случае если стабильная ремиссия не достигалась, больные считались в состоянии обострения.

Группы исследования существенно не отличались как по демографическим (пол, возраст, возраст в дебюте заболевания и др.), так и по клиническим характеристикам (активность и распространенность ЯК, лечение при последнем обострении): p во всех случаях $> 0,05$.

Динамика заболевания и состояние пациентов оценивались через 6 и 12 месяцев, после двух лет наблюдения или при наступлении обострения. В случае обострения ЯК, оценивали клинические и эндоскопические характеристики (степень тяжести, распространенность поражения, наличие осложнений), а также лабораторные данные с целью сравнения этих показателей в группах исследования. Пациенты, выбывшие из исследования, считались как пациенты в состоянии обострения (подход *intention to treat*).

Статистический анализ проводился с использованием стандартного пакета *SoftStat Statistica 6*. Сравнение числовых показателей проводили с помощью критерия Стьюдента. Нечисловые показатели сравнивали непараметрическими методами с использованием χ^2 или точного критерия Фишера. Показатель p менее 0,05 считался статистически значимым.

Обсуждение результатов исследования

Никто из пациентов не выбыл на первом этапе исследования (табл. 1). Ремиссия сохранилась у 22 человек (81,5%) из группы ППТ и у 25 пациентов (78,1%) из группы ИТ ($p = 0,996$). В группе ИТ в течение первых шести месяцев легкая

степень обострения, которая купировалась в течение четырех-пяти недель лечения аminosалицилатами, отмечена в восьми случаях и в одном случае – легкое обострение сменилось ремиссией без приема медикаментов.

Через 12 месяцев динамику заболевания смогли оценить у 21 больного из группы ППТ и у 22 больных из группы ИТ (1 больной выбыл из первой группы и 3 – из второй). В состоянии ремиссии находились 14 пациентов из группы ППТ (51,9% от всех включенных в группу больных) и 15 – из группы ИТ (46,9% соответственно). Различия статистически не значимы, $p = 0,905$. В течение этого периода (последующих 6 месяцев) о легкой степени обострения, купированной коротким курсом аminosалицилатов, сообщили еще пять больных, двое из которых имели повторное легкое обострение на протяжении 12 месяцев наблюдения.

В течение последующих 12 месяцев (оценка динамики через 24 месяца наблюдения) из групп сравнения выбыло по 3 пациента. Ремиссия сохранялась у 9 больных в группе ППТ (33,3% от общего числа включенных в группу) и у 10 (31,3% соответственно) – в группе ИТ ($p = 0,913$). За этот период в группе ИТ наблюдалось еще семь случаев легкого обострения, два – повторные в течение года, купированные коротким курсом аminosалицилатов.

В данном исследовании, наряду с частотой, оценивались также степень активности и распространенность обострений, наступивших у больных из обеих групп (табл. 2).

В общей сложности на протяжении 24 месяцев наблюдения обострения были диагностированы у 14 больных из группы ППТ (51,9% из общего числа включенных в группу) и у 16 (50,0%) – из группы ИТ ($p = 0,978$). Легкая степень обострения отмечалась у восьми больных из первой группы (57,1% от всех случаев обострений в группе) и у шести – из второй группы (37,5% соответственно), обострение средней степени тяжести – у шести больных из группы ППТ (42,9%) и у 10 из второй (62,5%). Несмотря на то, что отмечается тенденция к более тяжелым обострениям в группе ИТ, различия эти статистически не значимы ($p = 0,464$). Аналогичная ситуация сложилась с такой характеристикой, как распространенность поражения при последующем обострении. В группе ИТ зарегистрировано больше больных (9; 56,3%), у которых эндоскопически выявлено дистальное расширение зоны поражения по сравнению с группой ППТ (5; 35,7%), однако эти различия статистически не значительны ($p = 0,299$). Тяжелая степень последующего обострения или

Таблица 1

Частота ремиссий в группах сравнения

Показатели в динамике наблюдения	Поддерживающая терапия (n = 27)	Интермиттирующая терапия (n = 32)	P*
После 6 месяцев, n (%)			
персистирующая ремиссия	22 (81,5%)	25 (78,1%)	0,996
выбыли	0	0	
После 12 месяцев, n (%)			
персистирующая ремиссия	14 (51,9%)	15 (46,9%)	0,905
выбыли	1	3	
После 24 месяцев, n (%)			
персистирующая ремиссия	9 (33,3%)	10 (31,3%)	0,913
выбыли	1+3 (14,8%)	3+3 (18,7%)	

* = критерий χ^2

Таблица 2

Характеристика последующих обострений в группах сравнения

Показатель	Поддерживающая терапия (n = 14)	Интермиттирующая терапия (n = 16)	P*
Тяжесть обострения, n (%)			
легкая	8 (57,1%)	6 (37,5%)	0,464
умеренная	6 (42,9%)	10 (62,5%)	
Локализация поражения, n (%)			
с дальнейшим распространением	5 (35,7%)	9 (56,3%)	0,299
без распространения	9 (64,3%)	7 (43,7%)	
Осложнения, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	

* = точный критерий Фишера

осложнения ЯК не были диагностированы в группах сравнения.

ЯК представляет собой заболевание с различными вариантами течения. Наиболее тяжелой является форма заболевания с острым тяжелым дебютом и быстрым прогрессированием, что диктует необходимость интенсивной терапии и/или оперативного вмешательства. С другой стороны, существуют формы с «мягким» течением, с редкими обострениями и отсутствием распространения зоны поражения и осложнений в течение длительного времени. Для воспалительных заболеваний кишечника доказана значимость заживления слизистой оболочки ЖКТ для поддержания стойкой ремиссии [5]. На основании вышеизложенного, мы предположили, что стойкая клиническая и эндоскопическая ремиссия у больных с нераспространенными формами ЯК при легкой/умеренной активности заболевания, возможно, является предиктором мягкого течения ЯК, при котором применение метода интермиттирующей терапии «по требованию» может быть альтернативой общепринятого метода постоянной под-

держивающей терапии. Результаты проведенного исследования подтверждают это предположение. В работе не выявлено преимуществ постоянной поддерживающей терапии по сравнению с интермиттирующим методом у данной категории больных.

В литературе мы не встретили работ по изучению эффективности краткосрочной терапии аminosалицилатами. Однако наши данные согласуются с данными Ardizzone S. с соавторами, которые не выявили преимуществ поддерживающей терапии аminosалицилатами по сравнению с плацебо у пациентов со стойкой ремиссией ЯК в случае нераспространенных форм заболевания [2].

Несмотря на то, что характер течения ЯК на уровне современных знаний остается слабо прогнозируемым параметром, в определенных случаях, при стойкой ремиссии заболевания, клинически и экономически оправданной, вероятно, является интермиттирующая терапия. Дальнейшие исследования необходимы для разработки четких критериев и показаний к переходу на метод краткосрочной терапии «по требованию».

Выводы

1. У пациентов с нераспространенными формами ЯК при легкой/умеренной степени активности заболевания в состоянии стойкой клинической и эндоскопической ремиссии не выявлено преимуществ постоянной поддерживающей терапии по сравнению с интермиттирующей терапией.

2. У данной категории больных краткосрочная прерывистая терапия «по требованию» может быть рекомендована как альтернативный метод ведения пациентов после достижения стойкой (не менее 4 месяцев) клинической и эндоскопической ремиссии.

Перспективы дальнейших исследований

Необходимы дальнейшие проспективные клинические исследования для подтверждения полученных результатов и рекомендации данного метода лечения в клиническую практику.

Литература. 1. Белоусова Е.А. Применение аminosалицилатов при язвенном колите / Е.А. Белоусова, Н.В. Нукитина // Клиницист. – 2008. - № 3. - С. 57-62. 2. Ardizzone S. Is maintenance therapy always necessary for patients with ulcerative colitis in remission? / S. Ardizzone, M. Pettillo, V. Imbesi et al. // Aliment. Pharmacol. Ther. – 1999. – Vol. 13(3). – P. 373 – 379. 3. Dignass A. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. / A. Dignass, G. Van Assche, J.O. Lindsay et al. // J. Crohn's Colitis. – 2010. – Vol. 4 (1). – P. 28-62. 4. Higgins P.D.R. New keys to maintenance treatment in ulcerative colitis. // Dig. Dis. – 2010. - Vol. 28(3). - P. 483-489. 5. Sutherland L. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. / L. Sutherland, J.K. Macdonald // Cochrane Database Systematic Review, 2006, CD000544. 6. Travis S. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. / S. Travis, E. Stange, M. Lemann et al. // J. Crohn's Colitis. – 2008. - Vol. 2(2). - P. 24-62.

ЧИ ЗАВЖДИ ПОТРІБНА ПІДТРИМУЮЧА ТЕРАПІЯ У ХВОРИХ НА НЕСПЕЦИФІЧНИЙ ВИРАЗКОВИЙ КОЛІТ?

С.І.Цуркан, В.Т.Думбрава

Резюме. У проспективному клінічному дослідженні в 59-ти пацієнтів із нерозповсюдженими формами виразкового коліту при легкому / помірному ступенях активності захворювання в стадії стійкої клінічної та ендоскопічної ремісії не виявлено переваг постійної підтримуючої терапії в по-

рівнянні з інтермітуючою терапією. За такого варіанту перебігу захворювання тривала підтримуюча терапія, вірогідно, не є обов'язковою.

Ключові слова: неспецифічний виразковий коліт, підтримуюча терапія, інтермітуюча терапія

UDC 616.348-002-036.22

IS SUPPORTIVE THERAPY ALWAYS NECESSARY IN ULCERATIVE COLITIS?

S.I. Tsurkan, V.A. Dumbrava

Purpose. Compare the effectiveness of constant supportive and intermittent therapy by means of aminosalicylates in patients with distal forms of UC in clinical and endoscopic remission.

Design/approach. In clinical conditions 59 patients with ulcerative colitis were examined. 27 patients were included into a constant supportive care (first group) and 32 - into group with intermittent therapy (second group). Patients of the first group received 1.5-2 g mesalazine / sulfasalazine per day for the entire study period or until the exacerbation. Patients in the second group received 1.5-2 g mesalazine / sulfasalazine during 3 months and then supporting therapy was interrupted. Patients in this group, were recommended at the first sign of exacerbation, to start taking aminosalicylates at a dose of 1.5-2 g during 7-10 days. When reaching clinical remission, the medication was continued during 3 weeks.

Findings. In a prospective clinical study in patients with unexpanded forms of ulcerative colitis with a mild degree activity of the disease in a state of persistent clinical and endoscopic remission advantages of the continuous supportive care in comparison with intermittent therapy were not revealed. At this variant of the disease, long-term supportive therapy probably is not necessary.

Research limitations/implications. No benefits of a constant supportive care as compared with intermittent therapy in patients with unexpanded forms of ulcerative colitis were proved.

Originality/value. In patients with unexpanded forms of ulcerative colitis short-term intermittent therapy "on demand" can be recommended as an alternative method for the management of patients after achieving a stable (at least 4 months) clinical and endoscopic remission.

Keywords: ulcerative colitis (UC), constant supportive care, intermittent therapy.

State University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemitanu" of the Republic of Moldova

e-mail: veisa@mail.ru

Clin. and experim. pathol. - 2012. - Vol. 11, №4 (40). - P. 143-146.

*Надійшла до редакції 07.02.2012
Рецензент – проф. І. Ю. Полянський
© С.І.Цуркан, В.А.Думбрава, 2012*

УДК 616.423-005-02:616.37-002-036.11

В. О. Шідловський
А. В. Чорномидз

ДВНЗ «Тернопільський державний
медичний університет імені
І.Я.Горбачевського», м. Тернопіль

ТОНУС СУДИН МІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ПАНКРЕАТИТ

Ключові слова: панкреатит,
мікроциркуляція, лазерна доплерівська флоуметрія

Резюме. Досліджено стан мікроциркуляторного русла у 52 хворих на гострий панкреатит, шляхом проведення лазерної доплерівської флоуметрії. Вивчено особливості реагування судин на тимчасову оклюзію залежно від тяжкості панкреатиту.

Вступ

Мікроциркуляторне русло є найменшою і найважливішою функціональною одиницею судинної системи, де мікросудини безпосередньо контактують із тканинними та паренхіматозними клітинами, забезпечують їх нутрієнтами і видаляють продукти метаболізму [2,4,8]. Саме від злагодженої роботи місцевих і нейро-ендокринних механізмів регуляції тонуусу мікросудин залежить функціонування усіх органів і систем. Зважаючи на те, що існують деякі анатомо-фізіологічні особливості мікроциркуляторного русла в різних органах та системах, все ж механізми їх регуляції залишаються однаковими. Важливим є також той факт, що мікроциркуляторна система завжди реагує на дію патогенного фактора єдиним комплексом, як самостійний орган [4].

Більшість хірургічних захворювань безпосередньо пов'язані із мікроциркуляторними порушеннями. Особливо це стосується патологій що мають системний вплив: гострі запальні захворювання органів черевної порожнини, септичні стани, гострий панкреатит [6,8].

Гемодинамічні порушення є важливою ланкою в патогенезі гострого панкреатиту [1,2,8,10]. На відміну від інших запальних захворювань органів черевної порожнини де переважають локальні порушення мікроциркуляції, при панкреатиті вже на ранніх стадіях захворювання на перший план виступають системні порушення гемодинаміки, які призводять до ураження інших органів і систем організму [10]. Вони зумовлені потраплянням у кров'яне русло агресивних ферментів підшлункової залози (хімотрипсин, еластаза та ін.), вторинних і третинних біологічно активних сполук та токсинів, що ушкоджують ендотелій судин і спричиняють ендотеліальну дисфункцію та порушення регуляції системного та локального кровообігу [4,8,10].

Тому діагностика порушень регуляції судинного тонуусу мікроциркуляторного русла в хворих на гострий панкреатит є важливим моментом у визначенні тяжкості перебігу та контролю ефективності лікування.

Мета дослідження

Вивчити стан перфузії мікроциркуляторного русла та особливості регуляції судинного тонуусу в хворих на гострий панкреатит.

Матеріал і методи

В основу клінічного дослідження покладено аналіз комплексного обстеження 52 хворих на гострий панкреатит. Середній вік обстежених становив $(50,1 \pm 15,8)$ років. Серед них 31(60%) чоловік та 21(40%) жінка. У 32 пацієнтів діагностовано набрякову форму панкреатиту, у 20 обстежених виявлено деструктивні форми захворювання. Контрольну групу склали 34 практично здорових особи. Усім хворим в першу добу стаціонарного лікування проведено лазерну доплерівську флоуметрію із оклюзійною пробою на одноканальному лазерному аналізаторі мікроциркуляції «ЛАКК-П» (НПП «Лазма», Росія) при довжині лазерного променя 0,8 мкм. Обстеження проводили в ділянці шкіри нижньої третини правого передпліччя в положенні хворого лежачи на спині. Тривалість обстеження складала 8 хвилин: 3 хвилини реєструвався базальний кровотік та 5 хвилин складала оклюзійна проба із двохвилинним перетисненням плечової артерії тонометром та реєстрацією показників реактивної гіперемії. Амплітудно-частотний спектр коливань кровотоку розраховували за допомогою вайлет-аналізу до та після проведення оклюзійної проби. Тонус судин оцінювали за розрахунками показників міогенного (МТ) та нейрогенного (НТ) тонуусу та показника шунтування (ПШ). Результатом оклю-

зійної проби був показник резерву капілярного кровотоку (РКК) [4,9].

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з допомогою статистичних функцій програм "Microsoft Office Excel 2007" та "STATISTICA 8.0" на персональному комп'ютері, застосовуючи варіаційно-статистичний метод аналізу. Критичний рівень значимості при перевірці статистичних гіпотез у даному дослідженні приймали рівним 0,05.

Обговорення результатів дослідження

Встановлено, що у хворих на гострий панкреатит на початку оклюзійної проби базальний рівень перфузії тканин нижчий у порівнянні з контрольною групою особливо при набряковій формі захворювання (табл. 1). При панкреанекрозі показники перфузії були вищими, порівняно із набряковою формою захворювання. Ймовірно це зумовлено перенаповненням мікроциркуляторного русла та стазом крові в дрібних судинах.

При проведенні проби з реактивною гіперемією виявлено вірогідне підвищення рівня перфузії в усіх групах. Найвищі показники виявлені у хворих із набряковою формою панкреатиту.

При розрахунку резерву капілярного кровотоку встановлено два типи реагування: при набряковій формі панкреатиту – різке зростання РКК, іноді до 1000-1500 од., та помірне, чи незначне зростання РКК при панкреанекрозі (табл. 2).

Відомо, що кровонаповнення мікроциркуляторного русла у відповідь на тимчасову оклюзію пов'язане із активацією системи виділення оксиду азоту та інших вазодилаторів. При набряковій формі панкреатиту при цій пробі виявлено гіперреакцію ендотелію, що пов'язана із подразненням ендотеліальних клітин токсинами та ферментами. При панкреанекрозі реакція наповнення мікроциркуляторного русла після оклюзійної проби значно нижча, ніж у випадках набрякового панкреатиту. На нашу думку це зумовлено тим, що при панкреанекрозі має місце руйнування

Таблиця 1

Показники мікроциркуляції у хворих на гострий панкреатит (M±m)

Групи обстежених	До проведення оклюзійної проби			Після проведення оклюзійної проби		
	M	σ	Kv	M2	σ 2	Kv 2
Набрякова форма панкреатиту (n=32)	2,26±0,52*	0,51±0,23*	25,55±6,25	5,03±1,29*	3,11±0,65*	56,60±14,18
Панкреанекроз (n=20)	2,82±0,69	0,56±0,17	24,88±12,70	3,61±0,95	1,33±0,30*#	40,56±10,92*#
Контроль (n=34)	3,01±1,03	0,70±0,25	22,00±6,44	4,16±1,32	1,74±0,46	50,07±11,10

Примітка. * - вірогідність у порівнянні із контролем P<0,05; # - вірогідність між обстеженими групами P<0,05; вірогідність між усіма показниками до та після проведення оклюзійної проби P<0,05

Таблиця 2

Показник резерву капілярного кровотоку в хворих на гострий панкреатит (M±m)

Групи обстежених	РКК
Набрякова форма панкреатиту (n=32)	456,22±150,32*
Панкреанекроз (n=20)	252,37±69,72*#
Контроль (n=34)	324,18±82,13

Примітка. * - вірогідність у порівнянні із контролем P<0,05; # - вірогідність між обстеженими групами P<0,05

Таблиця 3

Показники тону судин мікроциркуляторного русла в хворих на гострий панкреатит (M±m)

Групи обстежених	До проведення оклюзійної проби			Після проведення оклюзійної проби		
	НТ	МТ	ПШ	НТ 2	МТ 2	ПШ 2
Набрякова форма панкреатиту (n=32)	1,98±0,35	2,68±0,60*	1,35±0,22*	2,56±0,34°	4,79±1,05*	1,86±0,29*
Панкреанекроз (n=20)	2,32±0,62	3,12±1,04*	1,33±0,21*	2,64±0,34	3,69±0,61	1,41±0,22#
Контроль (n=34)	2,04±0,53	2,00±0,57	1,03±0,26	2,71±0,69°	3,41±0,83°	1,33±0,33

Примітка. * - вірогідність у порівнянні із контролем P<0,05; # - вірогідність між обстеженими групами P<0,05; ° - вірогідність між показниками до та після проведення оклюзійної проби P<0,05

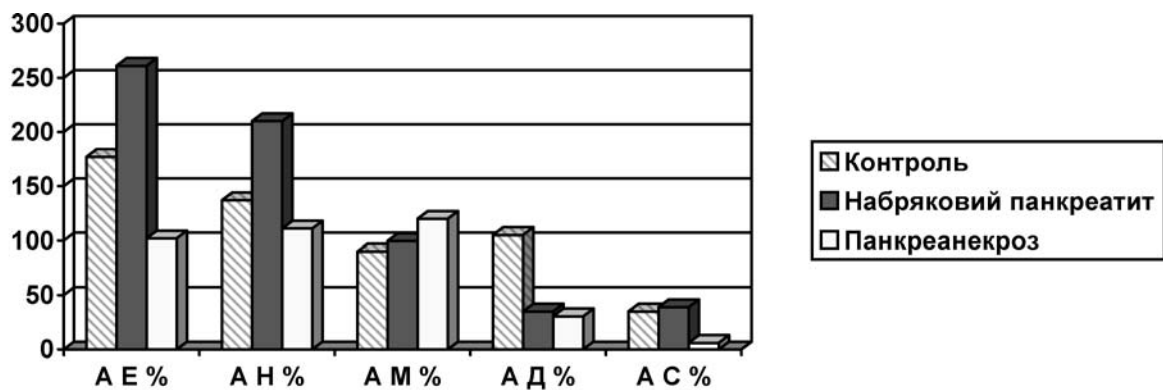


Рис. Зміна компонентів регуляції судинного тону при проведенні оклюзійної проби

ендотеліоцитів, внаслідок чого зменшується кількість активних ендотеліоцитів та підсилюються процеси зв'язування молекул оксиду азоту продуктами перекисного окислення ліпідів.

Аналіз амплітудно-частотного спектру коливань перфузії мікроциркуляторного русла при проведенні оклюзійної проби в здорових людей показав зростання амплітуди коливань за рахунок ендотеліального та нейрогенного компонентів (рис. 1). При набряковій формі гострого панкреатиту виявлено зростання амплітуди коливань переважно за рахунок ендотеліального компонента. Однак виявлено також зростання міогенного та нейрогенного компонентів, які характеризують посилення кровотоку через артеріо-венозні шунти.

При панкреанекрозі відмічалось зростання амплітуди нейрогенного та міогенного компонентів регуляції кровотоку, та зниження ролі ендотеліального компоненту. Це призводить до зменшення резервів капілярного кровотоку та зростання перфузії переважно за рахунок відкриття обхідних шунтів та «обкрадання» капілярного русла. Відповідно, зниження ролі ендотеліального компоненту пов'язано із руйнуванням ендотеліальних клітин та зниженням їх функціональної активності.

При розрахунку показників тону судин виявлено зростання ПШ та МТ на початку проби в усіх хворих на гострий панкреатит, що свідчить про спазм прекапілярних сфінктерів та скид крові в обхід капілярів (табл. 3). Після оклюзійної проби у групі хворих із набряковою формою панкреатиту відмічене різке зростання ПШ на фоні значного підвищення РКК. При панкреанекрозі ПШ практично не змінювався, на фоні низьких показників РКК (196 ± 40 од.).

Виявлені порушення регуляції судинного русла в хворих на гострий панкреатит є причиною погіршення кровонаповнення в системному мікроциркуляторному руслі, поглиблення гіпоксичних змін у підшлунковій залозі і інших орга-

нах. Наслідком розладів мікроциркуляції є розвиток поліорганної недостатності.

Висновки

Встановлено, що у хворих на гострий панкреатит відмічаються порушення в мікроциркуляторному руслі. При набряковій формі панкреатиту різко посилюється кровонаповнення судин мікроциркуляторного русла внаслідок активації синтезу вазодилітаторів ендотеліоцитами та зниження резистентності артеріол. У разі панкреанекрозу на фоні зниження кровонаповнення капілярного русла, відмічається спотворена відповідь на ішемію у вигляді зниження резервного капілярного кровотоку та зниження ролі секреторної активності ендотеліоцитів у регуляції судинного тону у відповідь на тимчасову ішемію. Визначення стану мікроциркуляторного русла дає можливість оцінити ступінь гемодинамічних порушень, спрогнозувати розвиток ускладнень гострого панкреатиту та контролювати ефективність лікування хворих.

Перспективи подальших досліджень

Будуть продовжені спостереження стану мікроциркуляторної ланки у хворих на панкреатит залежно від віку.

Література. 1.Бородин Ю.И., Васильева М.Б. и др. Гемолімфомікроциркуляторное русло поджелудочной железы при остром экспериментальном панкреатите // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2006. - №4(141). - С. 478-480. 2.Бурдули Н. М., Гутнова С. К. Типы микроциркуляции и лазерная терапия при хроническом панкреатите // Клиническая медицина. - 2009. - №8. - С. 56-60 3.Козлов В.И., Гурова О.А., Литвин Ф.Б., Морозов М.В., Данченко Н.Н. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке ритмов колебаний кровотока в системе микроциркуляции // Тезисы докладов Третьего международного симпозиума «Полупроводниковые и твердотельные лазеры в медицине». - СПб., 2000. - С. 123. 4.Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови / Под редакцией А.И. Крупаткина, В.В.Сидорова: Руководство для врачей. - М.: ОАО „Изд-во „Медицина“, 2005. - 256 с. 5.Лузин В.В., Староконь П.М. и др. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке микроциркуляторных нарушений кишечной стенки при острой кишечной непроходимости эксперименте // Медицинский альманах. - 2009. - №3(8). - С. 48-49

6. Михайлова О.Д., Шкатова Е.Ю., Зеленских Л.А. Изучение микроциркуляции у больных при хроническом панкреатите, язвенной болезни и их сочетании // Успехи современного естествознания. – 2006. – № 2 – С. 56-57 7. Kusterer K, Poschmann T, Friedemann A, Enghofer M, Zendler S, Usadel KH. Arterial constriction, ischemia-reperfusion, and leukocyte adherence in acute pancreatitis // Am J Physiol – 1993– №265– G165-G171. 8. Menger MD, Plusczyk T, Vollmar B. Microcirculatory derangements in acute pancreatitis // J Hepatobiliary Pancreat Surg. – 2001 – №8(3) – P. 187-194 9. Oberg PA. Laser-Doppler flowmetry // Crit Rev Biomed Eng. – 1990 – №18(2) – P. 125-163. 10. Zhou Z, Zeng Y, Yang P, Cheng Z, Zhao J, Shu Y et al. Structure and function of pancreatic microcirculation // Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi – 2001– №18 – P. 195-200.

ТОНУС СОСУДОВ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА В БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ

В.А. Шидловский, А.В. Черномицз

Резюме. Исследовано состояние микроциркуляторного русла у 52 больных острым панкреатитом, путем проведения лазерной доплеровской флоуметрии. Изучены особенности реагирования сосудов на временную окклюзию в зависимости от тяжести панкреатита.

Ключевые слова: панкреатит, микроциркуляция, лазерная доплеровская флоуметрия

VASCULAR TONE OF THE MICROCIRCULATORY BED IN PATIENTS WITH ACUTE PANCREATITIS

V. A. Shidlovsky, A. V. Chornomydz

Abstract. The state of microcirculation bed in 52 patients with acute pancreatitis by means of laser Doppler floumetry was investigated. Specific characteristics of vessels reaction on temporary occlusion, depending on the severity of pancreatitis were studied.

Keywords: pancreatitis, microcirculation, laser Doppler floumetry.

Y.Ya.Horbachevsky State Medical University (Ternopil)

Clin. and experim. pathol.- 2012.- Vol.11, №4 (40).-P.147-150.

Надійшла до редакції 07.02.2012

Рецензент – проф. І.Ю.Полянський

© В.О. Шідловський, А.В. Черномицз, 2012

*Т. М. Бойчук
Н. Й. Андрійчук
Л. І. Власик*

ДО ПРОБЛЕМИ ОЦІНКИ ТОКСИЧНОСТІ НАНОЧАСТИНОК СРІБЛА

Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці

Ключові слова: нанотехнології,
наноматеріали, нанотоксичність,
наносрібло, токсикологічні дослід-
ження.

Резюме. В оглядовій статті проаналізовані та узагальнені наукові публікації щодо оцінки потенційних ризиків наночастинок срібла (НЧС). Акцентовано увагу на фізико-хімічних особливостях поведінки НЧС та проблемах, які виникають при розробленні підходів до оцінки впливу наноматеріалів на здоров'я. Зроблено висновок про гостру необхідність створення стандартизованих протоколів та критеріїв оцінки шкідливого впливу НЧС на організм.

Вступ

Останніми роками спостерігається стрімкий розвиток нової галузі науки – нанотехнології, яка займається синтезом дуже малих частинок (на рівні – 10^{-9} м) різних речовин, матеріалів і виробів із них, а також вивчає їхні властивості на атомарному і молекулярному рівнях [2, 9, 17, 19, 54]. Під терміном «нанотехнологія» розуміють сукупність методів і прийомів, що забезпечують можливість під контролем спрямовано створювати і модифікувати об'єкти, які включають компоненти розміром 1–100 нм і які мають принципово нові якості, що дозволяють поліпшувати експлуатаційні та споживчі характеристики й властивості отриманих продуктів [12]. Однією з основних причин інтересу науковців до застосування наноматеріалів (НМ) є унікальні властивості, пов'язані з їх структурою: наноматеріали являють собою складні об'єкти, наноструктуровані на поверхні або в об'ємі й можуть розглядатись як особливий стан речовини, оскільки нанорозмірні частинки володіють надмірною в порівнянні з монолітними матеріалами енергією. Це пов'язано, в основному, з підвищеною кількістю атомів, що знаходяться в приповерхневих шарах та мають зв'язки, що не компенсуються на поверхні та порушену симетрію в розподілі сил, які діють на них. У результаті спостерігається висока активність наночастинок (НЧ) при взаємодії з навколишнім середовищем. Наприклад, прискорення процесів адсорбції, іонного й атомного обміну, контактної взаємодії із структурними елементами [1, 54]. Можливість досліджувати матерію на нанорівні з'явилася завдяки тунельній мікроскопії, атомно-силовій мікроскопії. Сучасна технологія стикається з проблемою, пов'язаною з виникненням аномальних властивостей матеріалів при переході від макрооб'єктів до нанорозмірних [16, 19].

Наночастинки і наноматеріали володіють комплексом фізичних, хімічних властивостей і біологічною дією, які часто радикально відрізняються від властивостей тієї ж речовини в формі суцільних фаз або макроскопічних дисперсій [20, 39, 44]. Ця специфіка наноматеріалів визначається законами квантової фізики (рис. 1).

Таким чином, наноматеріали необхідно відносити до нових матеріалів і продукції, характеристика потенційного ризику яких для здоров'я людини та стану середовища існування у всіх випадках є обов'язковою [20, 22, 23].

Серед наноматеріалів особливу увагу привертають наночастинки срібла (НЧС). Їх виготовляють у вигляді водних або органічних колоїдних дисперсій, стабілізованих поверхнево-активними речовинами [25]. Чисельні підходи синтезу розвиваються для отримання НЧС різних форм та розмірів, наприклад: лазерна абляція, гамма іррадіація, електронна іррадіація, хімічна редукція органічними та неорганічними агентами, фотохімічні методи, мікрохвильове процесування, термічна декомпенсація тощо [48]. НЧС синтезують різних форм: наносфери, нанопризми та нанодротинки. Наносрібло застосовують для надання антимікробних, антисептичних властивостей різним поверхням і матеріалам, зокрема предметам побутового вжитку (посуд, постіль, підгузки, матраци, лако-фарбові засоби, системи кондиціонування повітря, пральні машини), косметичним засобам (креми, шампуні, фарба для волосся), системам очистки питної води та води в басейнах, упаковкам для харчових продуктів, шовним та перев'язувальним матеріалам у медицині [15, 41, 43, 48]. НЧС мають надзвичайно велику питому площу поверхні, що збільшує площу контакту срібла з бактеріями або вірусами, значно покращуючи його бактерицидну дію [14]. Це дозво-

ляє в сотні разів знизити концентрацію срібла із збереженням всіх його бактерицидних властивостей [13]. У літературі наведені приклади успішного застосування нанопрепаратів срібла при лікуванні хворих на остеомієліт, в комплексному лікуванні бактеріального вагінозу, опікових та гнійних ран, хронічних запальних захворювань органів малого тазу, а також у травматології, онкології, ветеринарії тощо [11, 35, 46].

НЧС зазвичай менші 100 нм та включають в себе 20-15000 атомів срібла. У нанорозмірі срібло володіє особливими фізичними, хімічними та біологічними властивостями [32]. Враховуючи маленькі розміри, загальна площа НЧС максимально збільшена, відповідно збільшуючи активність срібла в співвідношенні до ваги [49]. Структуроване срібло та його частинки можуть вивільняти іони срібла (Ag^+) – у результаті окислення або інших процесів – токсичні для бактерій, вірусів, грибів та водоростей. Іони срібла кріпляться до поверхні клітинної оболонки та порушують властиві їй функції [16, 21]. Проникаючи в клітину іони срібла руйнують її шляхом взаємодії із сірко- та фосфоровмісними включеннями (протеїнами). У клітині НЧС продовжують вивільняти іони срібла, які експонують свій власний антибактеріальний ефект [40]. Специфічна дія срібла залежить від клітинної структури, а не від виду інфекції, на відміну від антибіотиків. Будь-яка клітина без хімічно стійкої стінки (бактерії, позаклітинні віруси) піддається впливу срібла за рахунок взаємодії із пептидогліканами [3].

Аналіз даних літератури свідчить, що наночастки срібла, порівняно зі звичайними мікрочастками, володіють не тільки більш вираженою фармакологічною активністю і токсичністю, здатні проникати в незміненому вигляді через клітинні бар'єри, через гематоенцефалічний бар'єр у центральну нервову систему, циркулювати і накопичуватися в органах і тканинах, викликаючи більш виражені патоморфологічні зміни у внутрішніх органах, а також мають тривалий період напіввиведення. При впливі наночастинок срібла на організм чітко простежується зв'язок «доза – ефект» [10, 24]. Токсичність наночастинок залежить від їх розмірів (чим менше частинка, тим більше відношення її площі поверхні до об'єму та

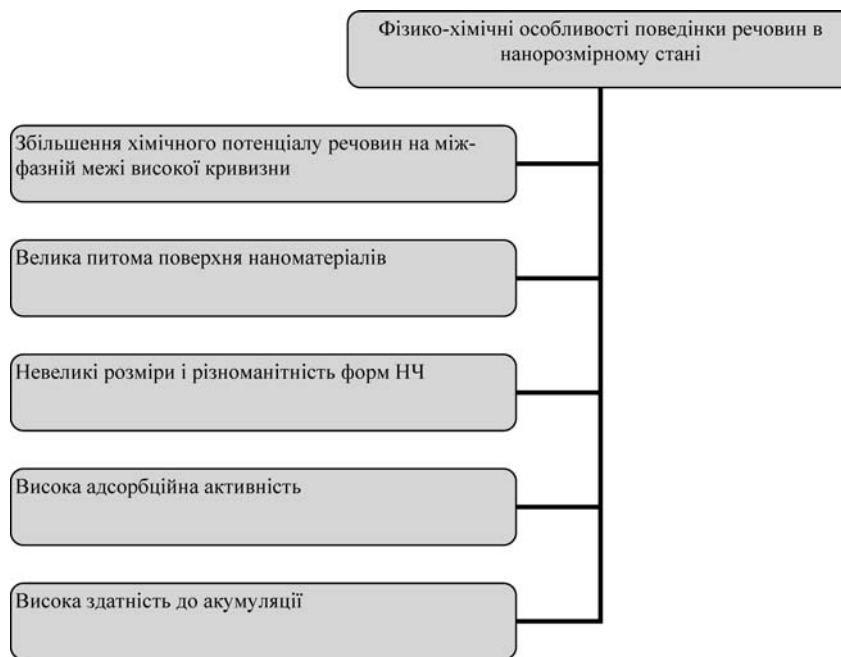


Рис.1. Фізико-хімічні особливості поведінки речовин в нанорозмірному стані

вище її хімічна реактивність і біологічна дія і форми [11]. Так, дрібні наночастини веретеноподібної форми викликають більш руйнівні ефекти в організмі, ніж подібні їм частки сферичної форми. Інформація про токсичні властивості НЧС нанопризм та нанодротинок в літературі поки що відсутні. Крім того, не існує єдиної думки щодо методичних підходів до оцінки токсичності НМ.

Мета дослідження

Провести аналіз доступних джерел літератури щодо методичних підходів до оцінки токсичності наносрібла.

Дослідження нанотоксичності срібла *in vivo*.

У літературі описані дослідження гострої, підгострої та субхронічної токсичності наносрібла сферичної форми різних розмірів, введеного шурам, мишам або морським свинкам ін'єкційно, внутрішньошлунково, внутрішньоочеревинно, трансдермально та інгаляційно [26, 30, 36, 42].

Гостру інгаляційну токсичність НЧС досліджували вчені Південної Кореї на шурах Sprague-Dawley. Протягом чотирьох годин в інгаляційних камерах три групи тварин експонували наносріблом розміром 18-20 нм наступних концентрацій: $0,94 \times 10^6$ част./ cm^3 (76 мг/ m^3), $1,64 \times 10^6$ част./ cm^3 (135 мг/ m^3), та $3,08 \times 10^6$ част./ cm^3 (750 мг/ m^3). У результаті 2-тижневого спостереження не виявлено змін у поведінці та масі тіла щурів, не зафіксовано особливих порушень з боку легених функцій, жодна тварина не загинула. Отже, LC_{50} для НЧС вище ніж $3,08 \times 10^6$ част./ cm^3 (750 мг/ m^3) [28].

Привертають увагу дослідження інгаляційної токсичності НЧС німецьких вчених. Самки щурів Fisher підлягали одноразовому шестигодньому

впливу НЧС сферичної форми, 3×10^6 част./см³ розміром 15 нм. На 0-й, 1-й, 4-й та 7-й дні виявлена висока концентрація НЧС у легенях та крові, а також у назальній порожнині та легеневиx лімфатичних вузлах, низька концентрація НЧС в печінці, селезінці, нирках, мозку і серці. Спостерігалось швидке зменшення концентрації НЧС у легенях (залишок до 4 % на 7 добу) та інших органах [45].

Інгаляційна токсичність НЧС досліджена на щурах лінії Вістар науковцями НМУ ім. О. О. Богомольця. НЧС у матриці NaCl сферичної форми розміром 28-30 нм вводили тваринам інтратрахеально в кількості 0,05 мг/кг маси тіла одноразово, у результаті чого спостерігали розвиток структурних змін в альвеолярному відділі легень, дистрофічно-деструктивні та запальні процеси в респіраторному відділі, характер яких змінювався в динаміці експерименту [18]. Крім цього виявлено порушення експресії генів *Per1*, *Clock*, *BMal1* [6], мРНК *SNARK* та казеїнкінази-1 епсилон у печінці, легенях, сім'янику, нирках та міокарді [4], а також 6-фосфофрукто-2-кінази/фруктозо-2,6-бісфосфатази-4 (PFКФВ-4) та гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогенази (GAPDH) у головному мозку, та експресії гена казеїнкінази-1ε та циркадіанного гена *Per2* у різних органах щурів, що може призводити до порушення сигнальних каскадів у клітинах та розвитку патологічних станів у різних органах щурів [7].

У Південній Кореї дослідники проводили 28-денний та 90-денний експеримент для визначення інгаляційної токсичності НЧС на щурах Sprague-Dawley обох статей. У підгострому експерименті три групи тварин дихали забрудненим НЧС повітрям протягом 6 годин на добу, 5 днів на тиждень, 4 тижні. Обрані 3 дози – $1,73 \times 10^4$ част./см³, $1,27 \times 10^5$ част./см³ та $1,32 \times 10^6$ част./см³, розмір НЧС 12-15 нм. У результаті експерименту не виявлено особливих дозозалежних гематологічних чи гістопатологічних змін у щурів. Так, отримані дані вказують, що концентрація НЧС у повітрі, яка відповідає встановленій АСГІН (Американська конференція урядових та промислових гігієністів) ГДК срібного пилу – 0,1 мг/м³, не справляє помітних ефектів на здоров'я тварин. У субхронічному експерименті використовували НЧС розміром 18 нм, в наступних дозах – $0,7 \times 10^6$ част./см³, $1,4 \times 10^6$ част./см³ та $2,9 \times 10^6$ част./см³. Особливих дозозалежних змін поведінки, маси тіла та біохімічних показників не виявлено. При дослідженні розподілу НЧС у внутрішніх органах тварин спостерігали дозозалежну концентрацію наносрібла в крові, шлунку, мозку, печінці, нирках, легенях та яєчках. Гістопатологічне дослідження легень вказує на незначні по-

шкодження з хронічними альвеолярними запаленнями, периваскулярним інфільтратом та накопиченням альвеолярних макрофагів. Виявлено статевозалежне накопичення наносрібла в нирках (у самок концентрація в 3-4 рази вища) та гіперплазію епітелію жовчних шляхів (частіше у щурів жіночої статі). Крім цього, у самок спостерігалися поодинокі гепатоцелюлярні некрози із підвищеною кількістю еозинофілів та конденсованими звуженими ядрами. Основними органами-мішенями пролонгованої дії НЧС визначені легені та печінка [34, 37, 38, 50, 55].

Оцінку гострої токсичності НЧС при внутрішньошлунковому введенні 5 мг/кг НЧС, діаметром 2-10 нм, білим мишам проводили в Бангкокському університеті в Таїланді. У результаті експерименту жодна тварина не загинула, змін із боку маси тіла, поведінкових реакцій не виявлено. Гематологічні, біохімічні та гістопатологічні дослідження вказують на відсутність особливих порушень. Встановлено, що LD₅₀ колоїдного наносрібла вище 5 мг/кг. Крім цього, досліджено гостру подразнюючу дію НЧС на слизову оболонку ока та шкіру морських свинок. Загибелі тварин та ознак інтоксикації не спостерігалось протягом 72 годин після закапування колоїдного розчину НЧС в дозах 1,50 ppm, 2 ppm та 5 ppm (частинок на мільйон), хоча короточасне подразнення кон'юктиви відмічено в деяких тварин в ранньому 24-годинному обсерваційному періоді після введення 5 ppm. Після 24-годинної нашкірної експозиції НЧС у концентраціях 50 та 100 ppm жодна тварина не загинула, ознак penetрації та інфільтрації наносрібла не виявлено [29].

Гостру токсичність НЧС досліджували вчені Південної Кореї. семитижневим мишам одноразово внутрішньошлунково вводили 2,5 г наносрібла (розчин AgNO₃ та NaBH₄), розмір НЧС 13 нм, через три доби проводили гістопатологічне дослідження печінки. Виявлено фокальну інфільтрацію порталних трактів печінки, неспецифічні фокальні геморагії в серці, фокальну інфільтрацію лімфоцитів у кишечнику, неспецифічну медулярну гіперемію селезінки [33].

Оцінку гострої токсичності НЧС у стабілізованих розчинах та в композиційній системі на основі високодисперсного кремнезему проводили в ДУ «Інститут гігієни та медичної екології ім. О. М. Марзєєва АМН України». Білим безпородим мишам та щурам внутрішньошлунково вводили 0, 0,016 % та 0,0324 % розчин срібла в максимально можливих об'ємах (1 см³ та 5 см³ відповідно), в результаті чого жодна тварина не загинула [2].

Генотоксичність та статевозалежний розподіл НЧС у тканинах вивчали на щурах Sprague-

Dawley у 28-денному експерименті. НЧС розміром 60 нм вводили трьом групам тварин у дозах 30, 300, 1000 мг/кг оральним шляхом. Виявлені дозозалежні пошкодження печінки, які проявлялися змінами показників активності лужної фосфатази та холестеролу, при введенні понад 300 мг/кг наносрібла. Дозозалежну кумуляцію срібла спостерігали в тканинах внутрішніх органів щурів, як і при інгаляційному надходженні НЧС. Відзначена статевозалежна відмінність у розподілі НЧС у нирках, а саме концентрація НЧС вдвічі більша в нирках щурів жіночої статі, аніж у самців. Не виявлено генотоксичності при дослідженні кісткового мозку тварин обох статей. Встановлено показники LOAEL та NOAEL для 28-денного експерименту з оральним шляхом введення НЧС – 300 та 30 мг/кг відповідно [56]. Субхронічну токсичність наносрібла розміром 56 нм досліджено на щурах Fisher обох статей під час 90-денного експерименту. Трьом групам тварин вводили наступні дози НЧС - 30, 125 та 500 мг/кг. Відзначено незначне зменшення маси тіла щурів чоловічої статі ($P < 0,05$) після 4-го тижня експерименту без особливих змін із боку поведінкових реакцій. При введенні дози понад 125 мг/кг спостерігали незначне порушення функцій печінки, за рахунок змін показників активності лужної фосфатази та холестеролу, як і в попередньому дослідженні. Гістопатологічні дослідження вказували на високий відсоток гіперплазії жовчних проток із наявністю некрозів, фіброзів та пігментацій. Виявлений дозозалежний розподіл НЧС у внутрішніх органах тварин та відзначена статевозалежна відмінність у розподілі НЧС у нирках, а саме концентрація НЧС вдвічі більша в нирках щурів жіночої статі, аніж у самців. Встановлено показники LOAEL та NOAEL для 90-денного експерименту з оральним шляхом введення НЧС – 125 та 30 мг/кг відповідно [51].

Кінетику тканинного розподілу НЧС різного розміру (20, 80, 110 нм) при однократному та повторному (1р/добу протягом 5 днів) в/в введенні самцям щурів лінії Wistar досліджували вчені Нідерландів. Наносрібло розміром 20 нм сконцентровувалося здебільшого в печінці, з наступною концентрацією в нирках та селезінці, у той час коли більші наночастинки депонувалися переважно в селезінці, пізніше – в печінці та легенях. В інших досліджуваних органах, а саме мозку, серці та яечках, особливих розмірозалежних відмінностей не виявлено. Повторна експозиція НЧС свідчить про кумуляцію срібла в печінці, легенях та селезінці, вказуючи на потенційні органи-мішені при багатократному введенні [52].

Дослідження гострої токсичності при нашкірному нанесенні 1000 і 10000 мкг/мл НЧС

самцям гвінейських свинок та субхронічної токсичності в трьох дозах 100, 1000 та 10000 мкг/мл проводили вчені Ірану. Особливих змін із боку маси тіла чи візуальних макроскопічних змін не виявлено, гістопатологічне дослідження вказує на дозозалежні зміни з боку шкіри, печінки та селезінки тварин у результаті гострого експерименту. У ході субхронічного експерименту спостерігали запальні процеси шарів шкіри, знижену щільність епідермісу та сосочкового шару дерми, збільшення кількості клітин Лангерганса; гістопатологічно виражений гепато- та спленотоксичний ефект [27].

Механізм впливу НЧС на гіпокампульну синаптичну пластичність та просторову пізнавальну здатність щурів описаний у роботі китайських науковців. Протягом 14 днів один раз на дві доби двом групам щурів вводили НЧС розміром 50-100 нм у вигляді назальних крапель у дозах 3 мг/кг та 30 мг/кг відповідно. Виявлено погіршення пам'яті та пошкодження синаптичної пластичності, гіпокампульної функції, у тому числі оксидативний стрес, дефекти ДНК та апоптоз у нейронах [53].

Привертають увагу дослідження іранських вчених впливу НЧС на кишечник та печінку курчат бройлера. Для експерименту були обрані три дози – 300, 600, 900 ppm (частинок на мільйон). У загальному особливих змін із боку клітин печінки не виявлено для вказаних концентрацій. Спостерігали дозозалежне зростання коефіцієнту абсорбції та конверсії внаслідок збільшення висоти щіткової облямівки, що абсорбує нутрієнти в кишечнику [31].

У науковому огляді вітчизняних вчених [24] наводиться приклад виникнення тотальної алопеції та повної відсутності нігтьових пластинок у робітників, які упродовж 6-20 років займалися переплавою срібла чи платини. Автори не виключають, що розвиток алопеції виникав унаслідок дії НЧС і платини, які утворювалися при високотемпературних процесах, на стовбурові клітини волосяних фолікулів [24].

Незважаючи на зростаюче застосування НЧС в народному господарстві, гігієнічних нормативів для них не встановлено в жодній країні світу. Однак окремі кроки в цьому напрямку вже зроблено. Так, у Великобританії запропоновано застосовувати коефіцієнти безпеки для розрахунку тимчасових гранично припустимих рівнів впливу НЧ на працюючих. Робоча група із наноматеріалів Організації економічного співробітництва та розвитку (Organisation for Economic Cooperation and Development, OECD) погодила перелік пріоритетних наноматеріалів. Для наносрібла наведено кількісну концентрацію частинок, яка необхідна для досягнення масової концентрації в 0,1 мг/

м³ при таких розмірах частинок: 20, 50, 100, 200 нм (2 275 809 част./см³, 145 652 част./см³, 18 206 част./см³, 2 276 част./см³ відповідно). Важливо, що рекомендовані контрольні рівні створені для зменшення експозиції, але не підтверджені токсикологічними дослідженнями. Таким чином, навіть там, де експозиція не перевищує даних рекомендованих меж, залишається ризик для здоров'я працюючих [5]. У Російській Федерації з 2009 року впроваджені “Методические рекомендации по выявлению наноматериалов, представляющих потенциальную опасность для здоровья человека”, які містять схему стандартизованого протоколу та вимоги до звіту про проведення дослідження. Детально описані підходи до оцінки фізико-хімічних та молекулярно-біологічних характеристик НЧ, розроблені алгоритми для оцінки потенційної небезпечності наноматеріалів. Крім цього, наведені приклади оцінки потенційної небезпеки НЧС. Однак даний алгоритм не враховує форму та питому площу поверхні НЧС [20, 22, 23].

Висновки

Таким чином, підсумовуючи дані літератури, слід зазначити, що стрімкий розвиток нанотехнологій вимагає настільки ж швидкої розробки підходів до оцінки токсичності НМ. Але питання вивчення безпеки нанотехнологій і наноматеріалів поки що перебувають на стадії розробки норм, вимог, методологій та стандартів. Щодо загальних питань екологічної безпеки нанотехнологій, відчутний дефіцит інформації. Наукові дослідження, присвячені впливу НМ на здоров'я людини, тварин, рослин і екологічну стійкість довкілля, не охоплюють великої кількості використовуваних або перспективних їх видів, різноманітності факторів можливого впливу на здоров'я. І, хоча, у деяких публікаціях йдеться про те, що не всі наночастинки шкідливі для живих організмів, у науковій літературі з кожним роком накопичується інформація, яка свідчить про наявність потенційної та реальної небезпеки наноматеріалів для живих організмів. Вже доведено, що токсичність вивчених наноматеріалів залежить від форми, розміру, вихідного матеріалу, площі поверхні, заряду, дози, шляху надходження, концентрації в органі-мішені, розчинності і тривалості дії. Відомо також, що НЧ потрапляють до організму людини через дихальні шляхи, але можуть проникати й через шлунково-кишковий тракт або через шкіру й циркулюють у кровеносних та лімфатичних судинах, проявляючи тропність до певних тканин [12].

Аналіз літератури свідчить про наявність інформації щодо токсичних властивостей НЧС лише сферичної форми. Водночас бракує інформації про токсичні властивості нанопризми (нанотрикутники, нанодекаедри, нанооктаедри і т.д.).

На цьому фоні токсикологічний аспект застосування наносрібла в народному господарстві є недостатньо вивченим, залишаючи досліднику більше запитань, ніж відповідей [8].

Варто відмітити, що на сьогоднішній день у провідних країнах світу активно ведуться пошуки шляхів адаптації існую-



Рис.2. Проблеми, які виникають при розробці підходів для оцінки впливу наноматеріалів на організм

чих традиційних підходів до оцінки ризику нових нанорозмірних матеріалів та речовин. У першу чергу потрібно зазначити, що для оцінки та керування ризиком необхідна набагато більша база експериментальних даних, ніж та, що наразі накопичена з цієї проблеми (рис.2) [5].

Таким чином, актуальним завданням при прогнозуванні ризику для здоров'я від НЧС є удосконалення традиційних та розроблення нових підходів до проведення попередніх токсикологічних досліджень наноматеріалів на етапі початку їх виробництва, побутового чи промислового застосування. Необхідно відзначити нагальність досліджень токсичності і небезпечності НЧС різної форми та розмірів при всіх шляхах потрапляння в організм, враховуючи їх фізико-хімічні та медико-біологічні властивості.

Перспективи подальших досліджень

На часі розрахунки ризиків, гігієнічне нормування НЧС у повітрі робочої зони та об'єктах навколишнього середовища, стандартизація методів визначення НЧ на виробництві та довкіллі.

Література. 1. Антимікробний вплив препаратів наночастинок металів на мікрофлору харчових продуктів / В.В. Олішевський, А.І. Маринін, Ю.О. Дашковський // *Ukrainica Bioorganica Acta*. – 2011. - № 1. С. 46–52. 2. Антимікробні та токсичні властивості наночастинок срібла у стабілізованих розчинах та у композиційній системі на основі високодисперсного кремнезему / А.М.Сердюк, В.Ф.Бабій, Г.І.Корчак та інш. // *Environment and Health*. – 2010. – № 4. – С. 3–7. 3. Бондаренко Ю. Г. Медико-екологічна оцінка використання нанотехнологій в різних галузях народного господарства / Ю. Г. Бондаренко, І. В. Хоменко // *Актуальные проблемы транспортной медицины*. – 2011. – № 2 (24). – С. – 139–143. 4. Вплив наночастинок срібла на експресію SNF1/AMP-активуючої протеїнкінази та кazeїнкінази-1ε-спілон у різних органах щурів / Д. О. Мінченко, І. В. Божко, Т. О. Зінченко та інш. // *Фізика живого*. – 2010. – Т. 18, №1. – С. 118–124. 5. До проблеми регламентації наноматеріалів / О.В. Демецька, О.Б. Леоненко, Т.Ю. Ткаченко та ін. // *Сучасні проблеми токсикології*. – 2012. - № 1. – С. 52–56. 6. Зміни у рівні експресії циркадіальних генів PER1, CLOCK I BMAL1 у печінці, легені, сім'янику, нирці та серці щурів за дії на організм наночастинок срібла / Д. О. Мінченко, І. В. Божко, Т. О. Зінченко та інш. // *Біологічні Студії / Studia Biologica*. – 2010. – Т. 4, № 1. – С. 5–14. 7. Експресія кazeїнкінази-1ε та Per2 у печінці, легенях, нирках, сім'яниках та міокарді при дії на організм щурів наночастинок срібла / О. П. Яворовський, О. Г. Мінченко, Д. О. Мінченко та інш. // *Ж. Акад. мед. наук України*. – 2010. – Т. 16, № 1. – С. 160–167. 8. Медичне застосування наночастинок срібла: токсикологічний аспект / І. С. Чекман, А. О. Прискока, В. Ф. Бабій та інш. // *Современные проблемы токсикологии*. – 2010. – № 4. – С. 10–13. 9. Михайленко В. М. Нанотехнології – перспективи застосування та ризики для здоров'я людини / В. М. Михайленко, П. М. Михайленко, Л. О. Слейко // *Онкологія*. – 2008. – Т. 10, № 4. – С. 0–6. 10. Москаленко В. Ф. Екологічні і токсиколого-гігієнічні аспекти біологічної безпеки нанотехнологій, наночастинок та наноматеріалів (аналітичний огляд) / В. Ф. Москаленко, О. П. Яворовський // *Науковий вісн. Національного медичного університету імені О. О. Богомольця*. – 2009. – № 3. – С. – 25–35. 11. Наноматеріали: стан та перспективи наукових досліджень у морфології / О. О. Савенкова, В. Ф. Шаторна, І. С. Чекман та ін. // *Вісн. ЛНУ ім. Т. Шевченка*. – 2011. - № 18 (229). – С. 151–158. 12. Перспективи впровадження нанотехнологій і наноматеріалів у харчовій промисловості, їх гігієнічна оцінка та актуальні завдання наногігієни хар-

чування / М. Г. Проданчук, В. І. Слободкін, А. Є. Подрушняк та інш. // *Проблеми харчування*. – 2010. № 3–4. – С. – 5–14. 13. Рибачук А. В. Протимікробні властивості наносрібла / А. В. Рибачук, І. С. Чекман // *Укр. науково-медичний молодіжний ж.* – 2009. – № 2. – С. – 32–36. 14. Савенкова О. О. Наноматеріали: стан та перспективи наукових досліджень у морфології / О. О. Савенкова, В. Ф. Шаторна, І. С. Чекман та інш. // *Вісн. ЛНУ імені Тараса Шевченка*. – 2011. - № 18 – С. 151–159. 15. Чекман І. С. Нанобіотехнології: клініко-фармакологічний аспект / І. С. Чекман, А. В. Рибачук // *Ліки України. Діабет і серце*. – 2010. – № 1. – С. 88–92. 16. Чекман І. С. Наногенотоксикологія: вплив наночастинок на клітину / І. С. Чекман, М. О. Говоруха, А. М. Дорошенко // *Укр. мед. часопис*. – 2011. № 1 (81). – С. 30–35. 17. Чекман І. С. Наночастинки: Властивості та перспективи застосування / І. С. Чекман // *Укр. біохімічний ж.* – 2009. – Т. 81, № 1. – С. 122–129. 18. Яворовський О. П. Ультраструктурні зміни респіраторного відділу легень щурів на ранніх етапах після введення наносрібла / О. П. Яворовський, Т. О. Зінченко, Т. П. Куфтирева // *Ж. Акад. мед. наук України*. – 2010. – Т. 16, № 3. – С. 474–482. 19. Андрусишина І. Н. Наночастиці металів: способи отримання, фізико-хімічні властивості, методи дослідження та оцінка токсичності / І. Н. Андрусишина // *Сучасні проблеми токсикології*. – 2011. - № 3. – С. 5–14. 20. Методичні рекомендації МР 1.2.2522-09 “Методичні рекомендації по виявленню наноматеріалів, представляючих потенційну небезпечність для здоров'я людини” (Введені в дію з 2 липня 2009 г.). Федеральна служба по надзору в сфері захисту прав споживачів та благополуччя людини. – Москва, 2009. – 28 с. 21. Наносеребро: технології отримання, фармакологічні властивості, показання та застосування / І. С. Чекман, Б. А. Мовчан, М. І. Загородний та інш. // *Препарати і технології*. – 2008. – № 5 (51). – С. 32–34. 22. Оцінка безпеки наноматеріалів. Методичні рекомендації. Москва, 2007. – 41 с. 23. Приказ Федеральної служби по надзору в сфері захисту прав споживачів Російської Федерації от 03.07.2007 № 280 «О надзорі за виробництвом, використовуючим нанотехнології і оборотом продукції, що містить наноматеріали». 24. Проданчук Н.Г. Нанотоксикологія: стан та перспективи досліджень / Н. Г. Проданчук, Г.М. Балан // *Современные проблемы токсикологии*. – 2009. - № 3-4. – С. 4-20. 25. Токсикологічна характеристика металічного срібла в експерименті на лабораторних тваринах [Електронний ресурс] / С.А.Хотимченко, І.В.Гмошинський // *Тезиси II Форуму по нанотехнологіям “Rusnanotech-2008”*: <http://rusnanotech08.ru...pdf>. 26. A review of the in vivo and in vitro toxicity of silver and gold particulates: Particle attributes and biological mechanisms responsible for the observed toxicity / H. J. Johnston, G. Hutchison, F. M. Christensen [et al.] // *Critical Reviews in Toxicology*. – 2010. – Vol. 40 (4). – P. 328–346. 27. Acute and subchronic dermal toxicity of nanosilver in guinea pig / M. Korani, S. M. Rezayat, K. Gilani [et al.] // *International Journal of Nanomedicine*. – 2011. Vol. 6. – P. 855–862. 28. Acute inhalation toxicity of silver nanoparticles / J. H. Sung, J. H. Ji, K. S. Song [et al.] // *Toxicology and Industrial Health*. – 2011. – Vol. 27 (2). – P. 149–154. 29. An evaluation of acute toxicity of colloidal silver nanoparticles / P. Maneewattanapinyo, W. Banlunara, C. Thammacharoen [et al.] // *J. Vet. Med. Sci.* – 2011. - Vol. 73 (11). – P. 1417–13. 30. Ahamed M. Silver nanoparticles applications and human health / M. Ahamed, M. S. AlSalhi, M. K. J. Siddiqui // *Clinica Chimica Acta*. – 2010. - Vol. 411. – P. 1841–1848. 31. Ahmadi J. Pathological study of intestine and liver in broiler chickens after treatment with different levels of silver nanoparticles / J. Ahmadi, M. Irani and M. Choobchian // *World Applied Sciences Journal*. – 2009. – Vol. 7 (Supplement 1). P. 28–32. 32. Chen X. Nanosilver: A nanoparticle in medical application / X. Chen, H. J. Schluesener // *Toxicology Letters*. – 2008. – No 176. – P. 1–12. 33. Comparison of acute responses of mice livers to short-term exposure to nano-sized or micro-sized silver particles / Kyungeun Cha, Hye-Won Hong, Yeon-Gil Choi [et al.] // *Biotechnol Lett*. – 2008. – Vol. 30. – P. 1893–1899. 34. Effects of repeated silver nanoparticles exposure on the histological structure and mucins of nasal respiratory mucosa in rats / J. Hyuna, B. S. Leeb, H. Y. Ryu [et al.] // *Toxicology Letters*. – 2008. – Vol. 182. – P. 24–28. 35. Fung M. C. Silver Products for Medical Indications: Risk-Benefit Assessment / Man C.

- Fung, Debra L. Bowen // *Clinical Toxicology*. – 1996. - Vol. 34(1). – P. 119-126. 36. Hussain S. M. Safety evaluation of silver nanoparticles: inhalation model for chronic exposure / S. M. Hussain, J. J. Schlager // *Toxicological Sciences*. - 2009. – Vol. 108 (2). – P. 223–224. 37. In vivo Genotoxicity of Silver Nanoparticles after 90-day Silver Nanoparticle Inhalation Exposure / J. S. Kim, J. H. Sung, J. H. Ji // *Safety and Health at Work*. – 2011. – Vol. 2. – P. 34–38. 38. Lung Function Changes in Sprague-Dawley Rats After Prolonged Inhalation Exposure to Silver Nanoparticles / J. H. Sung, J. H. Ji, J. U. Yun [et al.] // *Inhalation Toxicology*. – 2008. – Vol. 20. – P. 567–574. 39. Metal-based nanoparticles and their toxicity assessment / A. M. Schrand, M. F. Rahman, S. M. Hussain [et al.] // *Wires Nanomedicine and Nanobiotechnology*. – 2010. - Vol. 2. – P. 544–568. 40. Nanosilver / R. Fries, S. Greller, M. Simky [et al.] // *Nano Trust Dossiers*. – 2010. - No. 010. – P. 1–7. 41. Nanosilver – a review of available data and knowledge gaps in human and environmental risk assessment / S. W. P. Wijnhoven, W. J. G. M. Peijnenburg, C. A. Herberths [et al.] // *Nanotoxicology*. – 2009. – Vol. 3 (2). – P. 109–138. 42. Nanosilver induces minimal lung toxicity or inflammation in a subacute murine inhalation model / L. V. Stebounova, A. Adamcakova-Dodd, J. S. Kim [et al.] // *Particle and Fibre Toxicology*. – 2011. - No 8. – P. 1–12. 43. Nowak B. 120 years of nanosilver history: implications for policy makers / B. Nowak, H. F. Krug, M. Height // *Environmental science & technology*. – 2011. – Vol. 45. – P. 1177–1183. 44. Panyala N. R. Silver or silver nanoparticles: a hazardous threat to the environment and human health? / N. R. Panyala, E. M. Pena-Mendez, J. Hazel // *Journal of Applied Biomedicine*. - 2008. - No 6. – P. 117–129. 45. Pulmonary and Systemic Distribution of Inhaled Ultrane Silver Particles in Rats / S. Takenaka, E. Karg, C. Roth [et al.] // *Environmental Health Perspectives*. - 2001. – Vol. 109 (4). – P. 547–551. 46. Rani A. Antiproliferative activity of silver nanoparticles / A. Rani, P. Hande, S. Valiyaveetil // *BMC Cell Biology*. – 2009. – Vol. 10 (65). – P. 1–14. 47. Samberg M. E. Antibacterial efficacy of silver nanoparticles of different sizes, surface conditions and synthesis methods / M. E. Samberg, P. E. Orndorff, N. A. Monteiro-Riviere // *Nanotoxicology*. – 2011. – Vol. 5 (2). P. - 244–253. 48. Silver nanoparticles. / R.R. Khaydarov, R.A. Khaydarov, Y. Estrin [et al.] // *Nanomaterials: Risks and Benefits*. – 2009. – P. 287–297. 49. Silver nanoparticles: partial oxidation and antibacterial activities / Chun-Nam Lok, Chi-Ming Ho, Rong Chen [et al.] // *Journal of Biological Inorganic Chemistry*. – 2007. - Vol. 12. – P. 527–534. 50. Subchronic inhalation toxicity of silver nanoparticles / J. H. Jung, J. H. Ji, J. D. Park [et al.] // *Toxicological Science*. – 2009. – Vol. 108 (2). – P. 452–461. 51. Subchronic oral toxicity of silver nanoparticles / Y. S. Kim, M. Y. Song, J. D. Park [et al.] // *Particle and Fiber Toxicology*. – 2010. – Vol. 7 (20). – P. 1–12. 52. The kinetics of the tissue distribution of silver nanoparticles of different sizes / D. P. K. Lankveld, A. G. Oomen, P. Krystek [et al.] // *Biomaterials*. – 2010. - No 31. – P. 8350–8361. 53. The possible mechanism of silver nanoparticle impact on hippocampal synaptic plasticity and spatial cognition in rats / Y. Liua, W. Guana, G. Ren [et al.] // *Toxicology Letters*. – 2012. – Vol. 209. – P. 227–231. 54. Toxicity Evaluation for Safe Use of Nanomaterials: Recent Achievements and Technical Challenges / S. M. Hussain, L. K. Braydich-Stolle, A. M. Schrand [et al.] // *Advanced Materials*. – 2009. - No 21. – P. 1549–1559. 55. Twenty-Eight-Day Inhalation Toxicity Study of Silver Nanoparticles in Sprague-Dawley Rats / Jun Ho Ji, Jae Hee Jung, Sang Soo Kim [et al.] // *Inhalation Toxicology*. – 2007. - No. 19. – P. 857–871. 56. Twenty-Eight-Day Oral Toxicity, Genotoxicity, and Gender-Related Tissue Distribution of Silver Nanoparticles in Sprague-Dawley Rats / Y. S. Kim, J. S. Kim, H. S. Cho [et al.] // *Inhalation Toxicology*. – 2008. – Vol. 20. – P. 575–583.

К ОЦЕНКЕ ТОКСИЧНОСТИ НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА

Т. М. Бойчук, Н. Й. Андрійчук, Л. І. Власик

Резюме. В обзорной статье проведен анализ и обобщение научных публикаций относительно оценки потенциального риска наночастиц серебра (НЧС). Акцентируется внимание на физико-химических особенностях поведения НЧС и проблемах, которые возникают при разработке подходов к оценке влияния наноматериалов на здоровье. Сделано заключение относительно острой необходимости создания стандартизированных протоколов и критериев оценки вредного воздействия НЧС на организм.

Ключевые слова: нанотехнологии, наноматериалы, нанотоксичность, наносеребро, токсикологические исследования.

TO AN EVALUATION OF TOXICITY OF SILVER NANOPARTICLES

T.M. Boichuk, N. Jo. Andriichuk, L. I. Vlasik

Abstract. An analysis and a generalization of scientific publications concerning an evaluation of a potential risks of silver nanoparticles (SNP) has been carried out in the article. Attention is accentuated on the physico-chemical peculiarities of SNP behavior and problems arising when elaborating approaches to an evaluation of the influence of nanomaterials upon health. A conclusion has been drawn in relation to acute need of creating standardized reports and criteria for the evaluation of the SNP harmful influence on the organism.

Key words: nanotechnologies, nanomaterials, nanotoxicity, nanosilver, toxicological research.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2012. - Vol. 11, №4 (40). - P. 151-157.

Надійшла до редакції 07.02.2012

Рецензент – проф. В.Ф. Мислицький

© Т. М. Бойчук, Н. Й. Андрійчук, Л. І. Власик, 2012

УДК 618.2:616.24-002.5

О.С.ГурськийВінницький національний медичний
університет ім. М.І.Пирогова**ТАКТИКА ВЕДЕННЯ ПОЛОГІВ
У ПАЦІЄНТОК, ХВОРИХ
НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ****Ключові слова:** *пологи, туберкульоз, післяпологові ускладнення.***Резюме.** *У статті наведені дані літератури щодо особливостей перебігу пологів у жінок, хворих на туберкульоз легень. Виявлена суттєва залежність клінічного перебігу пологів та післяпологових ускладнень від активності туберкульозного процесу. Встановлено, що за умов вперше виявленого туберкульозу легень, значно підвищується частота акушерських ускладнень.*

За даними літератури ускладнені пологи спостерігаються у 36-60% породілей, хворих на туберкульоз легень. До них відносять: передчасне вилиття навколоплідних вод, аномалії пологової діяльності, передчасні пологи, гіпотонічні кровотечі в послідовому і ранньому післяпологовому періодах. Вважають, що за екстремальних умов, особливо за умов гіпоксії, на тлі туберкульозу, коли швидко вичерпуються основні захисні можливості організму, активація скоротливої діяльності матки виступає як остання міра захисту плода [2,3,4,8,14].

Загрозливим ускладненням у пологах залишається кровотеча. Величина крововтрати у таких пацієнток становить 350-400 мл, що значно перевищує таку в здорових жінок. Більш висока крововтрата зумовлює залізодефіцитну анемію [3,5,11,13].

Проте, стосовно кількості втрати крові роділями у пологах відомості неоднозначні. Причиною підвищеної крововтрати у хворих на туберкульоз вважають неспецифічні запальні і дегенеративні зміни в плаценті, які часто виявляють при гістологічному дослідженні. У зв'язку з цим виникає потреба в ручній ревізії та відокремленні плаценти [11,12].

На думку В.М.Запорожана і співавт. (2010), однією з особливостей перебігу пологів у хворих на туберкульоз легень є менша крововтрата у порівнянні зі здоровими роділлями.

Вивчення функціонального стану згортувальної та протизгортувальної функції крові у вагітних, роділь і породіль здорових і хворих на туберкульоз легень показало, що згортальна здатність крові у вагітних, хворих на туберкульоз, вища у порівнянні зі здоровими вагітними, що проявляється зростанням толерантності плазми до гепарину і значним прискоренням часу фібринолізу, що характеризує загальну здатність крові до згортання [8].

Показано, що наявність високоактивних чинників згортання крові та гепарину в тканинах легень, вочевидь, також відіграє певну роль у підвищенні здатності крові згортатися за умов туберкульозу легень. Крім того, мають значення ступінь туберкульозної інтоксикації та підвищення збудливості нервової системи, які властиві цим формам захворювання [6,7,8].

Порівняння коагулограм у жінок, хворих на туберкульоз легень, показало, що вміст фібриногену в сироватці крові вищий, ніж у здорових, а час фібринолізу – практично однаковий. Більш високу здатність крові згортатися можна пояснити швидше впливом туберкульозної інтоксикації, аніж надавати значення хронічній гіпоксії. За даними літератури не існує залежності між насиченням крові киснем у матері та змінами здатності крові згортатися у новонародженого, а також не доведено, що на підвищення чинників згортання крові можуть впливати антибактеріальні препарати [10,11].

Виражені порушення з боку неспецифічних і специфічних показників захисту під час вагітності у хворих на туберкульоз легень має значення при вивченні прогнозу перебігу післяпологових ускладнень, методів лікування імунологічних станів, які лежать в основі лікування та пролонгації вагітності, ускладненої туберкульозом [11-15].

Тактика ведення пологів у хворих на туберкульоз часто змінювалася. До 60-х років пологи здебільшого вели з виключенням другого періоду, запобігаючи ускладнень – легеневої кровотечі, аспірації казеозних мас у здорові ділянки легень, спонтанного пневмотораксу. Часто застосовували акушерські щипці, операцію кесаревого розтину.

Сучасна тактика ведення пологів схильна до консервативного і лише за акушерськими показаннями та за умов функціональної недостатності

життєво важливих органів застосовують оперативне розродження [4,9,14,15].

В. А. Стаханов и соавт. (2004) рекомендують виключати другий період пологів у пацієнок з інфільтративною, кавернозною формою ТБ легень і дисемінованим процесом, а також у хворих із штучним пневмотораксом. Впродовж 1-2 діб після пологів породіллі проводиться рентгенологічне обстеження органів дихання, яке визначає тактику подальшого лікування та можливості грудного вигодовування.

За тяжких форм туберкульозу тривалість пологів укорочена. Вкорочення тривалості пологів у жінок, хворих на туберкульоз легень, пов'язане зі зміною збудливості ЦНС внаслідок інтоксикації, гіпоксії та підвищення порогу збудливості [8,9,13,14].

Загальна тривалість пологів у жінок, хворих на туберкульоз, у середньому становить 8-9,5 год. Значне зменшення тривалості пологів у повторнородок до 5-6 год може відбуватися за рахунок вкорочення першого і, особливо, другого періодів пологів, спостерігають середню тривалість пологів у жінок, хворих на туберкульоз, у межах 6 год. На думку П.А. Ковганко и соавт. (2005) [9] скорочення тривалості пологів пов'язане з хронічною гіпоксією в матері, накопиченням молочної кислоти в організмі, що підвищує скоротливу діяльність матки. Крім того, швидким і стрімким пологам сприяють порушення кортико-вісцеральної регуляції на тлі туберкульозної інтоксикації. Патологічні чинники значно змінюють регульовальну функцію нервової системи, зокрема, знижують поріг збудливості інтерорецепторів самої матки [7].

За даними В.М. Запорожана і співавт., (2010), передчасне виливання навколоплідних вод у жінок, хворих на туберкульоз, трапляється у 48,2%. Дородове виливання навколоплідних вод спостерігається в 2,7 раза (28,1%), раннє виливання вод – в 1,8 раза (20,8%) частіше, ніж у жінок групи порівняння (10,0 і 11,7%). Це пов'язано з інтоксикацією, що викликає біохімічні зміни у плодкових оболонках, зниженням їх щільності та підвищенням здатності до розриву [8]. Передчасні пологи трапляються у 1,9 раза, швидкі – в 2,5 раза, допологове виливання навколоплідних вод у 3,2 раза частіше в жінок, хворих на туберкульоз, ніж у здорових. Загроза передчасних пологів у хворих на активний туберкульоз у 2-9 разів частіша, ніж у здорових осіб. Здебільшого це трапляється у випадку пізньої діагностики туберкульозу з прогресуванням легеневої недостатності. Основною причиною передчасних пологів вважають тканинну гіпоксію, як наслідок легенево-серцевої недостатності, посилення якої спричиняє туберкульозна інтоксикація.

Наявність тяжкої форми ТБ з легенево-серцевою недостатністю є показанням для кесаревого розтину. Необхідність оперативного розродження зумовлена загальними акушерськими ускладненнями: рубець на матці, тривала слабкість пологової діяльності, клінічно-вузький таз та ін.

М.М.Савула і співавт.(2004) зазначають, що слабкість пологової діяльності спостерігається у 14,8% випадків жінок, хворих на вперше діагностований туберкульоз легень, переважно із занедбанними деструктивними формами туберкульозу. При затихлому туберкульозному процесі слабкість пологової діяльності реєструється у 3,4 раза рідше.

Частота кесаревого розтину практично однакова у вагітних, хворих на туберкульоз і здорових. Проте, звертає на себе увагу те, що у хворих вагітних термінове оперативне розродження трапляється в 1,6 раза частіше.

Розриви м'яких пологових шляхів виникають в 1,6 раза частіше у породілей, хворих на туберкульоз легень, що можна обґрунтувати значною кількістю швидких і стрімких пологів. При тому, швидкі пологи виникають у 28,4% осіб, стрімкі - у 17,6% і залишаються причиною підвищеного акушерського травматизму: розриви промежини, піхви, шийки матки.

Критичними для жінки є післяпологовий період, коли відбувається зміна діяльності організму, гормональних співвідношень, транзиторий імунodefіцит, анемізація, лактація тощо [4, 5, 6, 10, 15].

Післяпологовий період у хворих на туберкульоз жінок загрозовий гострою гематогенною дисемінацією мікобактерій туберкульозу і аспірацією казеозних мас у здорові ділянки легень з розвитком обсеменіння. Крім того, під час пологів можливий розвиток гіпертензії в малому колі кровообігу, що спричиняє загрозу виникнення таких ускладнень, як легенева кровотеча, або спонтанний пневмоторакс.

Чинником ризику, що сприяє розвитку або загостренню туберкульозного процесу після пологів у матері, є годування груддю, при якому материнський організм додатково витрачає білки, жири, вітаміни, мікроелементи. Негативного впливу для жінок, що хворіють на туберкульоз легень, завдають часті, повторні вагітності з наступним тривалим грудним годуванням дитини, що посилює імунodefіцит породіллі і може призвести до загострення туберкульозу [8,13-15].

Перебіг пуерперії у жінок, хворих на туберкульоз легень, показав зростання рівня ЗДА до 34,5%, що призводить до акушерських ускладнень: гіпогалактії, лохіометри, пізньої післяпологової кровотечі.

Імунна реакція при вагітності, на тлі вперше діагностованого туберкульозу та застосування пол-

іхіміотерапії, зумовлюють низку порушень у плаценті, механізми яких вивчені ще недостатньо.

Доведено, що плаценти породілей, хворих на туберкульоз легень, значно менших розмірів і меншої маси в порівнянні з плацентами здорових породілей, а мікроскопічні дослідження підтвердили ознаки хронічної плацентарної дисфункції, які проявляються інфарктами різної тривалості, звуженням міжворсинкового простору [1,3,12]. Порушення кровотоку морфологічно характеризуються ділянками хаотичних ворсин, переважанням проміжних ворсин, артеріопатіями. При цьому спостерігається висока напруга компенсаторних процесів у плаценті. У більшості випадків зростає кількість термінальних ворсин зі справжніми синцитіокапілярними мембранами і чисельними повнокровними судинами [11-13].

Таким чином, в умовах епідемії туберкульозу слід розробляти та впроваджувати в клінічну практику нові науково-обґрунтовані методи діагностики, лікування та профілактики ускладнень пологів з метою зниження рівня акушерських ускладнень.

Література. 1.Базелюк О.М. Оптимізація ведення вагітності та пологів у жінок, хворих на активний туберкульоз легень : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук. : спец. 14.01.01 "Акушерство та гінекологія" / О.М.Базелюк. – К., 2008. – 22 с. 2.Вагітність і пологи у хворих на туберкульоз жінок / М.М.Савула, С.В.Хміль, Д.П. Вітик [та ін.] // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2003. – №1. – С.11–15. 3.Вагітність, пологи та післяпологовий період у жінок, хворих на туберкульоз легень, залежно від наявності деструкції легеневої тканини / А.Я.Сенчук, О.В.Голяновський, О.О.Берестовий [та ін.] // Науковий вісник Ужгородського університету, серія "Медицина". – 2001. – Вип. 13. – С.191–193. 4.Ведення вагітності, пологів та післяпологового періоду у хворих на туберкульоз легень: метод. рекомендації // А.Я.Сенчук, О.В.Голяновський, В.С.Артамонов [та ін.] – К., 2001. – 37 с. 5.Голяновський О.В. Комплексний підхід щодо лікування туберкульозу легень у вагітних та породілей / О.В.Голяновський, В.П.Мельник // Укр. пульмонолог. журн. – 2003. – №4. – С.31–34. 6.Дорошенкова А. Е. Туберкулез – обще-медицинская проблема современной медицины / А. Е. Дорошенкова, Н. Н. Дробот // Вестник семейной медицины. – 2008. – № 7. – С. 39-40. 7.Дужий І.Д. Туберкульоз внутрішньогрудної локалізації і вагітність / І.Д.Дужий, В.І.Бойко, О.І.Дужа // Вісник наукових досліджень. – 2003. – №1. – С.145–147. 8.Запорожан В.М. Туберкульоз у вагітних: оцінка та перспективи наукових досліджень / В.М. Запорожан, С.П. Польова // Вісн. морфології. – 2010. – Т. 16, № 4. – С. 910-914. 9.Ковганко П.А. Исходы беременности и

родов у женщин с выполненным по поводу туберкулезного процесса оперативным вмешательством на легких / П.А.Ковганко // Российский вестник акушер-гинеколога. – 2004. – №2. – С.45–47. 10.Сенчук А.Я. Ведення вагітності та лікування активного туберкульозу легень з бациловиділенням ускладненого туберкульозом гортані/ А.Я. Сенчук, О.М. Базелюк, М.І. Павлюченко//ПАГ.-2010.- №3 С.109-112. 11.Польова С.П. Анемія як фактор ризику ускладнень вагітності у жінок, хворих на туберкульоз / С.П. Польова / / Інтегративна антропологія. – 2007. – № 1 (9). – С. 41-45. 12.Польова С.П. Особливості змін плаценти у вагітних, хворих на туберкульоз (за даними імуногістологічних досліджень) / С.П. Польова // Лікарська справа. Врачебное дело. – 2007. – № 5-6. – С. 40-43. 13.Польова С.П. Клінічно-морфологічні особливості перебігу пологів у жінок, інфікованих мікобактеріями туберкульозу / С.П. Польова, І.С. Давиденко // Буковинський медичний вісник. – 2007. – Т.11, № 2. – С. 67-70. 14.Савула М.М. Результати лікування, перебіг вагітності і пологів у жінок, яким виконані операції з приводу туберкульозу / М.М.Савула // Шпитальна хірургія. – 2005. – №2. – С.128–130. 15.Савула М.М. Туберкульоз вагітних: перебіг, лікування / М.М.Савула, М.І.Сахелашвілі // Укр. пульмонолог. журнал. – 2004. – №1. – С.60–62.

ТАКТИКА ВЕДЕННЯ РОДОВ У ПАЦІЕНТОК, БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

А.С.Гурский

Резюме. В статье наведены данные литературы, что касаются особенностей ведения родов у больных туберкулезом легких. Выявлена существенная зависимость течения родов и послеродовых осложнений от активности туберкулезного процесса. Показано, что при впервые выявленном туберкулезе легких повышается частота акушерских осложнений.

Ключевые слова: роды, туберкулез, послеродовые осложнения.

TACTICS OF LABOR MANAGEMENT IN WOMEN WITH PULMONARY TUBERCULOSIS

O.S. Gursky

Abstract. The article presents literature data pertaining to the peculiarities of labour management in pulmonary tuberculosis patients. Revealed a significant dependence of the clinical course of delivery and afterbirth complications on activity of tuberculous process has been revealed. It has been shown that under the conditions of primarily revealed pulmonary tuberculosis, frequency of obstetric complications is significantly increased.

Key words: childbirth, tuberculosis, afterbirth complications.

**National Medical University named after M.I. Pirogov
(Vinnitsia)**

Clin. and experim. pathol. - 2012. - Vol.11, №4 (40). - P.158-160.

Надійшла до редакції 07.02.2012

Рецензент – проф. Л.Д.Тодоріко

© О.С.Гурский, 2012

УДК 615.831.6:616-006

Р. В. Сенютович**О. І. Іващук****А. О. Гонца****В. П. Унгурян****О. В. Чорний**

Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці
Чернівецький обласний клінічний
онкологічний диспансер

ХРОНОТЕРАПІЯ РАКУ

Ключові слова: рак, хроноритми,
хронотерапія.

Резюме. Представлений огляд зарубіжних робіт, що стосується змін генетичних механізмів хроноритмів при онкопатології, застосування хронотерапії при лікуванні онкологічних захворювань. Показана доцільність хронообумовленого введення цитостатиків.

Вступ

В дослідженні механізмів циркадних ритмів в останні роки констатований значний прогрес.

Показано, що в ссавців циркадний шлях фотосприйняття різниться від візуального сприйняття (Bartness et al 2001; Bernard et al, 2010; Bjock et al, 2009), іде через прямий ретіно-гіпоталамічний тракт (Bouchahda et al, 2009).

Виявлено, що екстраосцилятори можуть функціонувати незалежно від ЦНС, вони не відповідають циклам світло-день і можуть збуджуватися нефотонними стимулами (їда, температура і т.п.) (Cardone et al, 2005; Cegielska et al, 1998).

Розкрита генетична структура хроноритмів (гени 2-х родин – Period і Cryptochrome) і подальші шляхи сигналів (Doi et al, 2006; Guillaumond et al, 2005).

Ідентифіковані спеціальні кazeїн-кінази (Lin et al, 2002) механізми фосфорилування протеїнів при хроноритмах (Partch et al, 2006).

Розкриті взаємовідношення між «circadian clock» і клітинним циклом (Grychez-Cassiau et al, 2008).

Показані взаємозв'язки між циркадним ритмом, пошкодженнями ДНК і супресією росту пухлини (Antoch et al, 2010; Kanq et al, 2009).

Показаний взаємозв'язок між змінами способу життя і пухлиною – циркадно-ракові взаємозв'язки (Band et al, 1996; Hansen et al, 2006).

Виявлена зворотня експресія циркадних генів при раку (Winter et al, 2007).

Рак розглядається як порушення циркадного ритму (Fu L., 2002; Hanahan et al, 2000; Wang et al, 2008).

В своїй ґрунтовній роботі «Circadian rhythm and its role in malignancy» Rana a. Mshmoood (2010)

вказують, що абераційна експресія циркадних генів має наслідком зміни клітинного циклу і веде до втрати апоптозу.

Теоретичні проблеми хронотерапії розглядаються приблизно в половині публікацій вивчених нами за останні 5 років (Sewlall et al, 2010).

Levi (2006) підкреслює, що фізіологія клітин регулюється протягом 24 годин циркадною таймерною системою, яка складається з молекулярних дзвінків (clocks) у кожній клітині з центральною координатною системою в мозку.

Kang et al (2009) вказує, що в ссавців циркадні ритми визначають циклічну фізіологію експресії генів. Репарція ДНК проходить через циркадні ритми, що важливо для протиракової терапії (Kang et al, 2009).

Ohdo et al (2010) вважає невід'ємною функцією організму циркадні ритми («дзвінок» - clocks). Темпи циркадних ритмів змінюються при багатьох захворюваннях в т.ч. раком. Певні ліки мають вплив на молекулярний «clocks». Варіабельність хронотерапії на молекулярному рівні повинна бути застосована в клінічній практиці. Автори розглядають хронотерапію (циркадну) з точки зору «clocks gene» і можливість фармакотерапії, основаної на інтра - та інтерваріабельності циркадних генів.

Класична серія експериментів на тваринах з хронотерапії раку була проведена Hans et al ще в 1972 році (цит. за Hrushesky, 2009). Визначали переносимість цитостатиків на різних проміжках доби. У дослідах були миші з L 1210 – лейкемією. Вони одержували 4 курси цитарабіну (Ага – С) з проміжками в 4 дні. Кожен курс складався з 8 інтраперитональних ін'єкцій з проміжками в 3 години. Найвищі дози давали в час спокою тва-

рин, найнижчі – в період активності тварин. Вилікування досягли тільки в групі хронотерапії! Час виживання досліджуваних тварин, порівняно з контролем, подвоївся.

Подібні дослідження були проведені іншими вченими з найбільш вживаними цитостатиками. Вони показали, що залежно від часу введення медикаменту міняється його терапевтичний індекс. Відкрито ще один важливий факт - повторна дача цитостатиків не змінює їх хронофармакологічних властивостей. Крім цитостатиків досліджувалася хронотерапія модифікаторів біологічної дії – інтерферону, інтерлейкіну – 2, фактора некрозу пухлин.

Однак клінічні дослідження хронотерапії не виявились однозначними.

Перше рандомізоване дослідження хронотерапії було проведено Hrushesky (1985) (цит. за Hrushesky, 2009) на хворих із метастатичним раком яєчників. Хворі одержували курси доксорубіцину (60 мгм²) і цисплатини (60 мгм²) через 12 годинні проміжки. Лікування починали або о 6 – й годині ранку (А) або о 6 – й годині вечора (В). У групі В в два рази – у зв'язку з токсичністю - довелося знижувати дози цитостатика, в 4 рази більше запізнювалися повторні курси ХТ, у два рази зросло число ускладнень.

Постійні вливання доксорубіцину (5 – FuDR) діють дуже токсично на шлунково-кишковий тракт. При високих темпах вливання у вечірній час і низьких в ранішні години число ускладнень зменшувалося, не впливаючи на ефективність лікування.

Levi et al (2007) провели рандомізоване дослідження у 186 хворих з метастазуючим раком товстої кишки в 10 Європейських центрах. Хворі одержували стандартне лікування – звичайні денні вливання оксаліплатини (А) або хронотерапію (В). Лікування проводилося під контролем комп'ютерних програм, спеціальними помпами з трьох резервуарів, амбулаторно.

При хронотерапії максимальні інфузії 5 Fu або 6A проводили о 4 годині ранку, звичайна терапія о 16 годині. Дані лікування представленні в таблиці:

	N	Ремісії в %	Час до прогресування	Стоматит	Нейропатія
Контроль А	93	29	4, 9	7, 6	16
Хронотерапія	93	51	6, 4	14	31

Тяжка лейкопенія, діарея, синдром нога-стопа наступали частіше в контрольній групі

В окремих хворих після проведення ХТ було проведено хірургічне лікування (після повної

ремісії) – в групі А – у 14%, в групі В – у 22%. Однак різниці у виживанні хворих обох груп не було.

Слід відмітити, що при проведенні хронотерапії в нормальних тканинах залишаються незмінними процеси проліферації та обміну речовин. Циркадні ритми дуже стабільні і тільки при розвинутих пухлинах можуть змінюватися у зв'язку із загальним станом, втратою активності, порушенням сну.

Загалом у хворих з регулярними циркадними ритмами цитостатики, які пригнічують кровотворення, краще переносяться, коли їх вводили вранці. Кишкові та ниркові ускладнення зменшуються, коли ліки призначаються ввечері.

Циркадні ритми були показані для фармакокінетики багатьох препаратів (абсорбція, метаболізм, експресія). Деякі ферменти, які детоксикують цитостатики, наприклад, дигідропірімідин-дегідрогеназа (руйнує 5Fu), змінюють свою активність протягом дня 10 разів! Постійні інфузії 5Fu дають коливання концентрації в плазмі крові від мінімальних до максимальних показників в 5 разів! І навіть при постійній концентрації в плазмі проникнення ліків у тканини теж варіює згідно з циркадними ритмами.

Відмічені коливання в числі рецепторів, функціональному стані нормальних і злоякісних клітин, що впливає на ефективність терапії.

Стан детоксикації залежить від ритмічних коливань редукованого глютаміону.

Відмічено зміни циркадних характеристик цитотоксичних лімфовузлів при дрібноклітинному раку легень (Mazzoccoli et al, 2011).

Застосовують хронообумовлене нутріартеріальне введення препаратів при метастазах раку в печінку (Bouchanda et al, 2009, 2011).

Хронообумовлено введення препаратів за схемою Folfox зменшує число новоутворень. Це – добре документовані результати рандомізованого мультицентричного дослідження EORTC 05963 (Innomiato et al, 2011).

Хронотерапія цетуксімаболу виявилася більш ефективною при метастатичному раку печінки (Levi et al, 2011).

Bernard et al (2010) показали, що добове введення хіміопрепаратів може виявитись неефективним, якщо їх застосовувати без врахування хроноритмів.

При застосуванні хрономодулюючого введення цитостатиків. Block et al (2009) у жодного хворого не виявили нейтропенії 3-4 ступеня.

Sterba et al (2010) показали, що повтором метронолінного введення цитостатиків може виявитись ефективним при медулобластомі.

Altinok et al (2009) займались ідентифікацією механізмів хронотерапії та ефективності 5-Fu та oxaliplatin з допомогою комп'ютерних моделей ще з 2009 року. Була застосована «antomaton» модель клітинного циклу. Модель показує тривалість і час різних циклів клітини (G1, S1, G2, M1) на пухлини, 5-Fu найбільш ефективний у фазі S. Максимальна цитотоксичність знайдена, коли препарат давали біля 4 годин ранку. Виявлено час, коли препарат має найбільш токсичний для пухлини, і найбільш токсичний для здорових клітин. Дослідження одночасно включало фармакокінетику тіолових сполук і глутатіону плазми, які теж підпадають хроноритмам і інактивують цитостатики.

Innominato et al (2009) представили результати кооперованого (9 закладів Європи) дослідження циркадних ритмів та їх корекції із способом життя (фізичні функції, соціальні функції, втома, цистит, сон). Циркадний ритм визначався з допомогою акседорометра (актіграф), який прикріплювався до тіла хворого на 3 дні перед хіміотерапією. Із 130 хворих у 96 визначено т.зв. HRQOL показники (health-related quality of life). Показники $1 < 0$ були предикторами доброго виживання (hazard ratio 0,94).

Ovortrup et al (2010) провели рандомізоване дослідження, що порівнювали часові інфузії оксаліплатину в комбінації з капецитабіном (XELOX) (Eide et al, 2005) і хрономодульований (XELOX) (Eide et al, 2005) як першу лінію терапії у хворих з поширеним колоректальним раком. Не було знайдено різниці у медіані виживання (17,6 – 15,5 місяців), не виявлено різниці в токсичності.

Block et al (2009) застосовують хронотерапію при колоректальному раку. Ні у одного з 12 хворих не відмічали токсичності 3-4 ступеня.

Levi et al (2011) додали cetuximab (блокада EGFR рецепторів), до хронотерапії оксаліплатіном, це покращувало результати лікування. Ефект хіміотерапії спостерігали у 32,1%. Загальне виживання збільшилось до 13,7%. У 21% проведені резекції пухлин або метастазів. На жаль в роботі не наведені дані контрольної групи.

Etienne-Grimaidi et al (2008) показали наявність циркадальних ритмів в активності тимідилатсинтези і ДНК синтезу. Описана методика хрономодельюючого прийому капецитабіну.

Levi et al (2007), показали, що оптимальною хронотерапевтичною схемою для 5-Fu є 16 година, 13-16 для оксаліплатини і 16 годин для карбоплатини. Рівень виживання визначає стать хворого (досліджено на 554 пацієнтах з метастатичним колоректальним раком).

Altinok et al (2009) розробили т.зв. автоматизовану модель, яка описує перехід через певні фази

клітинного циклу. Апробовано цитотоксичний ефект 5-Fu шляхом введення в 4, 10, 16 і 22 години. Найбільший ефект 5-Fu відмічений при введенні о 16 годині.

Levi et al (2007) вказують, що у хворих з порушенням циркадних ритмів, покращується прогноз захворювання.

Bernard et al (2010) розробили теоретичний аналіз результатів лікування яке враховує не тільки циркадні ритми організму, але і параметри клітинної кінетики пухлини. Введення ліків через інтервал 24 години може виявитися навіть шкідливим (і не ефективним) якщо він призначається в невдалий циркадний час.

Hrushesky et al (2009) вказує, що дві фармацевтичні фірми почали виробляти т.зв. «дрібні молекули» спрямовані на стабілізацію циркадного дзвоника «clocks», що може поліпшити циркадні ритми і може застосовуватися і для профілактики раку.

В невеликій кількості робіт представлені окремі повідомлення щодо клінічних результатів хронотерапії раку.

Bouchanda et al (2009, 2010) застосовували внутрішньоартеріальну хронотерапію (печінкову артерію) при метастазах раку. Об'єктивна відповідь на введення була у 34,5%. Загальне виживання склало 18 місяців. Методика хронотерапії детально не описана.

Надзвичайно цікавий мета-аналіз 5 рандомізованих трайлів з хрономодульованою хемотерапії запущеного колоректального раку провели Liao et al (2010). Із 79 статей, 5 досліджень відповідали вибраним критеріям (всього 958 пацієнтів). При застосуванні хронотерапії, значно поліпшилось загальне виживання (Hazard ratio = 0,82, 95% confidence interval (CI) 0,69-0,97).

Щодо клінічних досліджень, то проведений аналіз дозволяє прийти до таких висновків.

- Метод хронотерапії розробляють в окремих клініках. До цього часу метод не дав відчутних результатів.

- Пошук схем хронотерапії проводиться як правило емпіричним шляхом-використовують нічні та денні введення препаратів.

- Діагностика циркадних порушень розробляється в основному в напрямі збирання анамнезу (різні опитувальники), біохімічних досліджень (переважно неінвазивних, в сечі). В останній час розроблені пристосування для реєстрації механічної активності пацієнтів, різні комп'ютеризовані моделі.

В заключення можна прийти до висновку, що інтерес до хронотерапії раку не зменшується, на цьому шляху можливі серйозні прориви, проте практичні результати доволі скромні.

Висновок

В порушення циркадних ритмів при онкопатології мають значення генетичні порушення, що відповідають за збереження ритмів.

Література. 1. Altinok A. Identifying mechanism of chronotolerance and chronoefficacy for the anticancer drugs – fluorouracil and oxaliplatin by computational modeling / A. Altinok, F. Levi, A. Goldbeter // *Eur J Pharm Sci.* - 2009. - Vol. 31, № 36. - P. 20-38. 2. Antoch M.P. Circadian proteins and genotoxic stress response. / M.P. Antoch, R.V. // *Kondratov Circ Res.* - 2010. - Vol. 106. - P.68-78. 3. Band P.R. Cohort study of Air Canada pilots: mortality, cancer incidence, and leukemia risk. / P.R. Band, N.D. Le, R. Fang [et al.] // *J. Am J Epidemiol.* - 1996. - Vol. 143. - P.13-43. 4. Bartness T.J. SCN efferents to peripheral tissues: implications for biological rhythms. / T.J. Bartness, C.K. Song, G.E. Dernas // *Biol Rhythms.* - 2001. - Vol. 16. - P.196-204. 5. Bernard S. Tumor growth rate determines the timing of optimal chronomodulated treatment schedules / S. Bernard F. Lfevi, H. Herzel // *B. Caiavec Bernard, Pt oS Comput Biol.* - 2010. - Vol. 19, № 6(3). - P.1000712. 6. Block K.I. Making circadian cancer therapy practical / K.I. Bjock, P.B. Block S.R. Fox [et al.] // *Integr Cancer Ther.* - 2009. - Vol. 8, №. 4. - P.371-386. 7. Bouchahda M. Rescue chemotherapy using multidrug chronomodulated hepatic arterial infusion for patients with heavily pretreated metastatic colorectal cancer / M. Bouchahda, R. Adam, S. Giacchetti [et al.] // *Cancer.* - 2009. - Vol. 1, №.115(21). - P.4990-4999. 8. Bouchahda M. Modern insights into hepatic arterial infusion for liver metastases from colorectal cancer / M. Bouchahda, F. Levi, R. Adam [et al.] // *Eur J Cancer.* - 2011. - P. 21. 9. Cardone L. Circadian clock control by SUMOylation of BMAL1. / L. Cardone, J. Hirayama, F. Giordano [et al.] // *Science.* - 2005 Vol. 309. - P.1390-1394. 10. Cegielska A. Autoinhibition of casein kinase I ϵ (CKI ϵ) is relieved by protein phosphatases and limited proteolysis. / A. Cegielska, K.F. Gietzen, A. Rivers [et al.] // *J Biol Chem.* - 1998. - Vol. 273. - P.1357-1364. 11. Doi M. Circadian regulator CLOCK is a histone acetyltransferase. / M. Doi, J. Hirayama, P. Sassone-Corsi // *Cell.* - 2006. - Vol. 125. - P. 497- 508. 12. Etienne-Grimaldi M.C. Chronopharmacokinetics of oral tegafur and uracil in colorectal cancer patients / M.C. Etienne-Grimaldi, U.M. Cardo, E. Francis [et al.] // *Clin Pharmacol Ther.* - 2008. - Vol. 83, №. 3. - P.413-415. 13. Fu L. The circadian gene *Period2* plays an important role in tumor suppression and DNA damage response in vivo. / L. Fu, H. Pelicano, J. Liu [et al.] // *Cell.* - 2002. - Vol. 111. - P.41-50. 14. Grychez-Cassiau A. The circadian clock component BMAL1 is a critical regulator of α 21^{WAF1/CIP1} expression and hepatocyte proliferation. / A. Grychez-Cassiau, B. Rayet, F. Guillaumond [et al.] // *J Biol Chem.* - 2008. - Vol. 283. - P.4535-4542. 15. Guillaumond F. Differential control of Bmal1 circadian transcription by REV-ERB and ROR nuclear receptors. / F. Guillaumond, H. Dardente, V. Giguere [et al.] // *J Biol Rhythms.* - 2005. - Vol. 20. - P.391-403. 16. Hanahan D. The hallmarks of cancer: A review. / D. Hanahan, R.A. Weinberg // *Cell.* - 2000. - Vol. 100. - P.57-70. 17. Hansen J. Risk of breast cancer after night- and shift work: current evidence and ongoing studies in Denmark. / J. Hansen // *Cancer Causes Control.* - 2006. - Vol. 17. - P. 531-537. 18. Hrushesky W.J. Circadian clock manipulation for cancer prevention and control and the relief of cancer symptoms / W.J. Hrushesky, J. Grutsch, P. Wood [et al.] // *Inten Cancer Ther.* - 2009. - Vol. 8, №. 4. - P.387-397. 19. Innominato P.F. Prediction of survival by neutropenia according to delivery schedule of oxaliplatin-5- Fluorouracil-leucovorin for metastatic colorectal cancer in a randomized international trial (EORTC 05963) / P.F. Innominato, S. Giacchetti, T. Moreau [et al.] // *Chronobiol Int.* - 2011. - Vol. 28, №7. - P. 586-600. 20. Kang T.H. Circadian oscillation of nucleotide excision repair in mammalian brain. / T.H. Kang, J.T. Reardon, M. Kemp // *Proc Natl Acad Sci USA.* - 2009. - Vol. 106. - P.2864-2867. 21. Kanq T.H. Circadian regulation of DNA excision repair: implications for chrono-chemotherapy / T.H. Kanq, A.

Sancar // *Cell Cycle.* - 2009. - Vol. 1, №. 8(11). - P.1665-1667. 22. Levi F. Cetuximab and circadian chronomodulated chemotherapy as salvage treatment for metastatic colorectal cancer (mCRC): safety, efficacy and improved secondary surgical resectability [et al.] / F. Levi, A. Karaboue, L. Gorden // *Cancer Chemother Pharmacol.* - 2011. - 67, №. 2. - P.339-348. 23. Liao C. Chronomodulated chemotherapy versus conventional chemotherapy for advanced colorectal cancer: a meta-analysis of five randomized controlled trials / C. Liao, J. Li, Q. Bin [et al.] // *Int. J. Colorectal Dis.* - 2010. - Vol. 25, №. 3. - P.343-350. 24. Lin J.M. A role for casein kinase 2a in the Drosophila circadian clock. / J.M. Lin, V.L. Kilman, K. Keegan [et al.] // *Nature.* - 2002. - Vol. 420. - P.816-820. 25. Levi F. Cross-talks between circadian timing system and cell division cycle determine cancer biology and therapeutics / F. Levi, E. Filipski, I. Iurisci [et al.] // *Cold Spring Harb Svmp Quant Biol.* - 2007. - Vol. 72. - P.465-475. 26. Levi F. The circadian timing system, a coordinator of life processes, implications for the rhythmic delivery of cancer therapeutics / F. Levi // *Conf Proc IEE; E Enq Med Biol Soc.* - 2006. - P.6736-6739. 27. Mazzocchi G. Comparison of circadian characteristics for cytotoxic lymphocyte subsets in small cell lung cancer patients versus controls / G. Mazzocchi, R.B. Sothorn, P. Parrella [et al.] // *Clin Exp Med.* - 2011 Sep 11. 28. Ohdo S. Chronopharmacological strategies: Intra- and inter-individual variability of molecular clock / S. Ohdo, S. Koyanagi, N. Matsunaga // *Adv Drug Deliv Rev.* - 2010. - Vol. 31, №. 62(9-10). - P.885-897. 29. Partch C.L. Posttranslational regulation of the mammalian circadian clock by cryptochrome and protein phosphatase 5. / C.L. Partch, K.F. Shields, C.L. Thompson [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA.* - 2006. - Vol. 103. - P.10467-10472. 30. Sewlall S. A timely review of state-of-the-art chronopharmacologicals synchronized with biological rhythms / S. Sewlall, V. Pillav, M.P. Danckwerts [et al.] // *Curr Drug Deliv.* - 2010. - Vol. 7, №. 5. - P.370-388. 31. Sterba J. Second complete remission of relapsed medulloblastoma induced by metronomic chemotherapy / J. Sterba, Z. Pavelka, N. Andre [et al.] // *Pediatr Blood Cancer.* - 2010. - Vol. 54, №. 4. - P.616-617. 32. Wang C.Y. Increased vascular senescence and impaired endothelial progenitor cell function mediated by mutation of circadian gene *Per2*. / C.Y. Wang, M.S. Wen, H.W. Wang [et al.] // *Circulation.* - 2008. - Vol. 118. - P.2166-2173. 33. Winter S.L. Winter S.L., Bosnyan-Collins L. [et al.] Expression of the Circadian Clock Genes *Per1* and *Per2* in Sporadic and Familial Breast Tumors Neoplasia. - 2007 Vol. 9. - P.797-800.

ХРОНОТЕРАПІЯ РАКА

*Р.В. Сенютович, О.І. Іващук, А.О. Гонца,
В.П. Унгурия, О.В. Чорний*

Резюме. Представлен обзор зарубежных работ, касающихся изменений генетических механизмов хроноритмов при онкопатологии, использование хронотерапии при лечении онкологических заболеваний. Показана целесообразность хронообусловленного введения цитостатиков.

Ключовые слова: рак, хроноритмы, хронотерапия.

CANCER CHRONOTHERAPY

*R.V. Senyutovich, O.I. Ivashchuk, A.O. Gontsa,
W.P. Ungurian, O.W. Chorny*

Abstract. A review of foreign papers concerning changes of the genetic mechanisms of chronotherapy use in case of oncological diseases treatment is presented. Expediency of chronostipulated introduction of cytostatics is shown.

Key words: Cancer, genes, chronotherapy.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2012. - Vol. 11, №4 (40). - P.161-164.

Надійшла до редакції 07.02.2012

Рецензент – проф. О.І. Захарчук

© Р.В. Сенютович, О.І. Іващук, А.О. Гонца, В.П. Унгурия, О.В. Чорний, 2012

УДК 616.995.42-036.2 (477.85)

*Н. А. Богачик¹
А. С. Сидорчук¹
Я. В. Венгловська¹
С. Г. Казакова²*

ХРОНІЧНА МІГРУЮЧА ЕРИТЕМА НА БУКОВИНІ: ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ (КЛІНІЦИСТУ НА ЗАМІТКУ)

¹ – Буковинський державний медичний університет

² – Обласна клінічна лікарня

Ключові слова: хронічна мігруюча еритема, укуси кліща, діагностика, лікування.

Резюме. Наведено узагальнюючу характеристику кліщового бореліозу, описані клініко-епідеміологічні особливості перебігу хвороби у пацієнтів Буковини за пізнього звернення до спеціаліста інфектологічного профілю. Особливу увагу зосереджено на можливості розвитку ускладнень у випадку несвоєчасної діагностики цієї особливо небезпечної трансмісивною інфекційної хвороби.

Хронічна мігруюча еритема (системний кліщовий Лайм-бореліоз) – є природно-осередковою трансмісивною хворобою, що спричинюється бореліями (*Borrelia burgdorferi*), супроводжується мігруючою кільцеподібною еритемою, гарячкою, ураженням центральної і периферичної нервової системи, серця й великих суглобів [2]. Природні осередки бореліозу є в США, Австралії, Європі та Україні [3]. Вперше на Буковині діагностована у 2000 р., і нині залишається вельми актуальною клінічною проблемою в зв'язку із поліморфною симптоматикою [1].

За даними епідслужби Чернівецької області, включаючи 7 місяців 2012 року зареєстровано 37 випадків захворювання. Більше третини усіх випадків зареєстровані на території Глибоцького та Сторожинецького районів. Розглядаючи м. Чернівці «ризикованими» є території дачних та садово-городніх ділянок районів «Цецино» та «Роша», паркові зони по вул. Комарова та вул. Фастівський (зареєстровано 5 випадків захворювання). Переносником борелій є іксодові кліщі, активність яких найбільша в весняно-осінній період. Людина заражається під час укусу пасовищного чи тайгового кліща, перебуваючи в лісопаркових зонах [3].

Недостатня обізнаність лікарів загальної практики, клініцистів про особливості перебігу хвороби на різних стадіях (загально-токсичній, неврологічних і кардіальних ускладнень, пізніх органних уражень) призводить до несвоєчасної діагностики та пізнього специфічного лікування, що загрожує розвитком необоротних змін та наслідків (подеколи у вигляді інвалідизації) [4].

Нижче представимо узагальнену характеристику власних клінічних спостережень.

В інфекційному стаціонарі Обласної клінічної лікарні впродовж 2011-2012 рр. проліковано 10
© Н.А. Богачик, А.С. Сидорчук, Я.В. Венгловська, С.Г. Казакова, 2012

пацієнтів, як сільського (4) так і міського населення (6). Усі пов'язували початок недуги з перебуванням у лісі та укусами кліщів, яких самостійно видаляли. Вік обстежених коливався від 33 до 59 років. Серед них чоловіків було 4, жінок – 6. Четверо хворих були госпіталізовані на 9-14 добу від моменту укусу кліща, через місяць – двоє обстежених, через – 1,5-2 місяці – 2. Двоє осіб звернулись до інфекційного стаціонару лише через півроку.

Діагноз кліщового бореліозу встановлений при поступленні у більшості хворих, і лише в одного хворого діагностована гарячка неуточної етіології.

Першим проявом хвороби є синдром загальної інтоксикації: виражена слабкість, сонливість, біль голови, озноб, гарячка, міалгії й артралгії. Через 1-7 днів на місці укусу з'явилась червона пляма кільцеподібної форми, яка поступово збільшувалась у діаметрі по периферії, центр ставав блідоціанотичним («бичаче око»). Гіперемія супроводжувалась свербіжем шкіри. Локалізація кільцеподібної еритеми була різноманітною: найчастіше в ділянці стегна у 6 хворих, також гомілки, живота та правої половини тулуба. У пацієнтів, які поступали впродовж перших двох тижнів від початку хвороби, зона гіперемії була овальною, яскравою, діаметром 10-20 см. У шпиталізованих через декілька місяців після укусу спостерігали незначну пігментацію і лущення шкіри, а хворі відмічали кардіалгії, швидку втомлюваність, дратівливість (друга стадія неврологічних і кардіальних уражень).

Діагноз ґрунтувався на даних епідеміологічного анамнезу, клінічних даних (маніфестних ознак), та результатах серологічного обстеження ELISA (виявлення специфічних антитіл класів IgM, IgG до борелій у сироватці крові). При дослідженні загального аналізу крові виявляли незначний лейкоцитоз, прискорену ШЗЕ.

Лікування хворих проводилось в інфекційному стаціонарі. Найефективнішою є наступна схема: доксицилін (по 100 мг 2 рази на добу впродовж 10 діб), по закінченню призначали інший антибактеріальний засіб (цефтріаксон по 1,0 г 2 рази на добу також 10 діб). З патогенетичного лікування застосовували лоратидин, аскорутин, дезінтоксикаційну терапію у вигляді 5% розчину глюкози, реосорбілакту.

Наводимо два випадки перебігу хронічної мігруючої еритеми або хвороби Лайма із пізньою верифікацією діагнозу.

Пацієнтка Н., 39 р. госпіталізована в інфекційне відділення для стаціонарного лікування зі скаргами на загальну слабкість, підвищення температури тіла до 37,5°C, періодично виникаючий біль у ногах, суглобах. З анамнезу відомо, що хворіє упродовж 2-ох місяців. Лікувалась у неврологічному відділенні 2 тижні. В зв'язку з появою тахікардії, болю в ділянці серця переведена до ревматологічного стаціонару, де лікувалась 15 діб. З'ясовано, що перебуваючи на відпочинку в лісовій місцевості наприкінці травня у пацієнтки був укус кліща, якого самостійно видалила. Враховуючи ці додаткові епідеміологічно цінні дані, запідозрено кліщовий бореліоз, для виключення якого проведено імунологічне дослідження крові на наявність антитіл до борелій. Детерміновано антитіла класу IgG (2,06) до *Borellia burgdorferi*, що свідчить за позитивний результат. В даному клінічному випадку кільцеподібна еритема була відсутня, що зустрічається у 20-40% [3]. Наявність болю в ногах, суглобах можна розцінити як залишкові явища хвороби у вигляді артралгічного синдрому.

Хвора М., 33 р., направлена в інфекційне відділення на 12-ий день хвороби з діагнозом «Гарячка нез'ясованої етіології». Скаржилась на озноб, підвищення температури тіла до 38,5°C, біль голови, загальну слабкість, ломоту в тілі, біль у суглобах. При огляді виявлена незначна пігментація в ділянці нижньої третини правого стегна розміром 10x9 см. До поступлення пацієнтка амбулаторно лікувалась у ангіохірурга з приводу тромбофлебіту правої нижньої кінцівки. Для уточнення діагнозу, враховуючи дані епіданамнезу (укус кліща влітку), було призначено імунологічне дослідження крові на наявність антитіл до борелій. Отриманий позитивний результат і встановлений діагноз. Хвора одержала антибактеріальну терапію, курс дезінтоксикаційних інфузій, вітамінотерапію. Температура тіла нормалізувалась через 5 днів перебування в стаціонарі, поступово зникли явища інтоксикації.

Таким чином, наведені випадки з клінічної практики підтверджують труднощі у своєчасній діагностиці цієї трансмісивної особливо-небезпечної інфекційної хвороби. Зосереджуємо увагу клініцистів на ретельно зібраному епідеміологічному анамнезі, ранніх діагностично цінних симптомів Лайм-бореліозу та важливості направлення «підозрілих» пацієнтів до спеціалістів інфектологічного профілю з метою виключення чи серологічної верифікації діагнозу хронічної мігруючої еритеми.

Література. 1. Сокол А.М. Перші випадки бореліозу Лайма на Буковині / А.М. Сокол, І.М. Хилько, О.М. Давиденко, Н.А. Богачик // Буковинський медичний вісник – 2002. - № 2. – С. 87-90. 2. Hu L.T. In the clinic. Lyme disease / Hu L.T. // Am. Fam. Physician. – 2012, Vol. 85 (11). – P. 1086-1093. 3. Johnson L., Stricker R. Treatment of Lyme disease: a medical and ecological assessment // Expert. Rev. Antiinfect. Ther. – 2004, Vol. 2 (4). – P. 533-557. 4. Wright W.F. Diagnosis and management of Lyme disease / W.F. Wright, D.J. Riedel, R. Talwani, B.L. Gilliam // Ann. Intern. Med. – 2012, Vol. 157(3). – P. 512-525.

ХРОНИЧЕСКАЯ МИГРИРУЮЩАЯ ЭРИТЕМА НА БУКОВИНЕ: СЛУЧАИ С ПРАКТИКИ КЛИНИЦИСТУ НА ЗАМЕТКУ

*Н.А. Богачик, А.С. Сидорчук,
Я.В. Венгловська, С.Г. Казакова*

Резюме. Наведена обобщённая характеристика клещевого боррелиоза, описаны клинико-эпидемиологические особенности течения болезни у пациентов Буковины при позднем обращении к специалистам инфектологического профиля. Особое внимание приделено возможности развития осложнений в случае несвоевременной диагностики этой особенно опасной трансмиссивной инфекционной болезни.

Ключевые слова: хроническая мигрирующая эритема, укус клеща, диагностика, лечение.

CHRONIC MIGRATORY ERYTHEMA ON THE BUKOVINA: CASES FROM THE PRACTICE ON TO CLINICIAN NOTE

*N.A. Bogachik¹, A.S. Sydoruk²,
Ya.V. Venglovs'ka¹, S.G. Kazakova²*

Abstract. It has pointed at summarized characteristic of tick-borne borreliosis, has described the clinic and epidemiologic peculiarities of the course disease in patients of Bukovina after late visit to specialist of infectologic profile. Special attention paid to possibility of complications development in case of untimely diagnostics of this especially dangerous transmissible infectious disease.

Key words: chronic migratory erythema, tick's bite, diagnostics, treatment.

¹- Bukovinian State Medical University

²- Regional Clinical Hospital

Clin. and experim. pathol. - 2012. - Vol.11, №4 (40). - P.165-166.

Надійшла до редакції 07.02.2012

Рецензент – проф. О.І.Денисенко

© Н.А. Богачик, А.С. Сидорчук, Я.В. Венгловська, С.Г. Казакова, 2012

VI КОНГРЕС НАУКОВОГО ТОВАРИСТВА ПАТОФІЗІОЛОГІВ УКРАЇНИ З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ «ВІД ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ДО КЛІНІЧНОЇ ПАТОФІЗІОЛОГІЇ» (КРИМ, СІМФЕРОПОЛЬ-МІСХОР, 3-5 ЖОВТНЯ 2012 РОКУ)

VI Конгрес Наукового товариства патофізіологів України з міжнародною участю «Від експериментальних досліджень до клінічної патофізіології» відбувся 3-5 жовтня 2012 року в АР Крим на базі санаторію «Місхор». Ініціаторами і організаторами конгресу виступили Національна Академія наук України, Національна Академія медичних наук України, Міністерство охорони здоров'я України, Міністерство охорони здоров'я АРК, Наукове товариство патофізіологів України, Інститут фізіології імені О. О. Богомольця НАН України, Кримський державний медичний університет імені С. І. Георгієвського.

Урочисто відкрив Конгрес Президент Наукового товариства патофізіологів України, академік Національної академії наук України, професор О.О. Мойбенко. З вітаннями до учасників Конгресу звернувся голова локального оргкомітету Конгресу, проректор з наукової роботи, завідувач кафедрою патофізіології ДУ «Кримський державний медичний університет імені С. І. Георгієвського» професор А.В. Кубишкін та член ради міжнародного товариства патофізіологів професор Осаму Матсуо (Японія).

У роботі Конгресу прийняли участь 178 делегатів від 15 областей України, у тому числі ректори медичних ВНЗ, директори НДІ, зав. кафедрами, голови обласних патофізіологічних товариств, провідні спеціалісти кафедр медичних ВНЗ, науково-дослідних інститутів та установ, а також 13 вчених Росії з Москви, Санкт-Петербурга, Томська, Казані, Єкатеринбурга, Курська (в тому числі академік РАН і РАМН Черешнев Валерій Олександрович - директор Інституту імунології і фізіології УрО РАН, голова комітету з науки та наукоємним технологіям Держдуми РФ), представники Білорусії, Вірменії, Казахстану, Латвії, Молдови. З дальнього зарубіжжя до нас прибули патофізіологи Польщі (Курпіш Мацей), Хорватії (Зденко Ковач), Японії (Осаму Матсуо). Серед присутніх були 3 члени Ради міжнародного товариства патофізіологів (Осаму Матсуо, Зденко Ковач, Гризельда Навасардян), 4 академіки НАНУ, НАМНУ, РАМН, 5 чл.-кор. НАНУ, НАМНУ, 37 докторів наук, 61 кандидат наук, 68 делегатів без вченого ступеня.

На трьох пленарних та 12 секційних засіданнях делегати Конгресу заслухали та обговорили 118 наукових доповідей. На Конгресі були представлені 96 стендових та Е-постерних доповідей, з яких 25 зробили молоді вчені-патофізіологи.

Центральними доповідями пленарних засідань стали виступи акад. НАНУ О. О. Мойбенка «Молекулярно-генетичні аспекти ішемічної патології серця і нові шляхи кардіопротекції (від гена до інфаркту міокарда)»; акад. РАН і РАМН В.А. Черешнева «Системний підхід в иммунопатофизиологии»; акад. НАМНУ, чл.-кор. НАН України О. Г. Резнікова «Сигнальні детермінанти імпрінтінгової патології нейроендокринних функцій і поведінки»; проф. Осаму Матсуо (Японія) «Фибринолитические факторы играют ключевую роль при репарации печени»; чл.-кор. НАНУ В. Ф. Сагача «Газові трансміттери, мітохондрії і функціональні порушення серцево-судинної системи»; проф. Курпіша Мацея (Польща) «Доклинические и клинические испытания метода регенерации постинфарктного сердца с помощью аппликации миобластов человека»; проф. В. Є. Досенка «Нові механізми регуляції системи мікроРНК: роль протеасомного протеолізу, теломерази та ліпоксигенази»; проф. Зденко Ковач (Хорватія) «Проблемы преподавания клинической патофизиологии»; проф. С. П. Осинського «Патофізіологічні основи формування мікрооточення пухлинних клітин і його роль в пухлинній прогресії»; проф. Ю. М. Колесника «Патогенетичні механізми пошкоджень бета-клітин панкреатичних островців і вплив переривистої гіпоксії»; проф. В. В. Чоп'як «Автоімунні хвороби та первинні імунодефіцити»; проф. Г.Г. Скибо «Патофізіологічні аспекти нейродегенеративних захворювань»; акад. НАМНУ В.К.Гриня «Патофізіологічні аспекти клітинної кардіоміопластики при експериментальному інфаркті міокарда»; проф. А. В. Кубишкіна «Асоційоване запалення як чинник промоції і прогресії патології».

На секційних засіданнях Конгресу розглядалися актуальні питання патофізіології, такі як: патофізіологія дихання, гіпоксія; патофізіологія нирок, видільної і репродуктивної систем; патофізіологія серцево-судинної системи, атероск-

лерозу та інфаркту міокарда; патофізіологія нервової системи; патофізіологія травної системи і стоматологічних захворювань; патофізіологія ендокринної системи і вікова патофізіологія; патофізіологія екстремальних станів і стрес; запалення і імунопатологія; патофізіологічні основи розробки нових лікарських препаратів, методів діагностики і експериментальна терапія.

З доповідями і повідомленнями, які привернули найбільшу увагу присутніх, виступили: проф. Шуба Я. М. (Київ), проф. Янчій Р.І., (Київ), проф. Книшов Г.В., (Київ), проф. Єльський В.М., проф. Зябліцев С.В., доц. Михайліченко В.Ю. (Донецьк), проф. Гоженко А.І. (Одеса), проф. Заморський І.І. (Чернівці), проф. Євстаф'єва О.В. (Сімферополь), проф. Непорада К.С. (Полтава), проф. Левицький А.П., (Одеса), проф. Казімірко Н.К. (Луганськ), проф. Полоников А. В. (Курськ, Росія), проф. Савілов П. Н. (Тамбов, Росія), доц. Строев Ю.І., доц. Чурілов Л.П., (Санкт-Петербург, Росія), доц. Григорян А.С. (Єреван, Вірменія), доц. Жексенова А.Н., (Актобе, Казахстан), Anda Kaulina, Daina Voita (Riga, Latvia).

У рамках Конгресу була проведена нарада завідувачів кафедр, на якій обговорювались питання викладання патофізіології та проблеми подальшого розвитку патофізіології як науки, що становить основу клінічного мислення.

За змістовні та прекрасно ілюстровані доповіді були премійовані молоді вчені: I премія – О.В. Носаль (м. Київ), II премія – І.І. Фомочкіна (м. Сімферополь), Ю.І. Стрельченко (м. Донецьк), III премія – А.О. Тюпка (м. Харків), М.Р. Герасимчук (м. Івано-Франківськ), І.І. Ченцова (м. Київ), О.В. Ткачук (м. Чернівці), Н.Д. Рикало (м. Вінниця). Подякою VI Національного Конгресу патофізіологів України та цінними подарунками були нагороджені: Г.В. Портніченко (м. Київ), С.В. Гончаров (м. Київ), А.В. Капустіна (м. Москва).

З великим успіхом пройшла виставка підручників, посібників та монографій, опублікованих патофізіологами України за період від V до VI Конгресів НТПУ (2008-2012рр.).

На заключному пленарному засіданні було заслухано звіт про діяльність Наукового товариства патофізіологів України (доповідач – акад. О.О. Мойбенко) та звіт Ревізійної комісії (доповідач – М.О. Клименко). Було наголошено на необхідності більш пильної уваги до питань кадрової політики на кафедрах патологічної фізіології медичних університетів. Проведено вибори правління Наукового товариства патофізіологів України та Ревізійної комісії. Президентом Наукового товариства патофізіологів України обраний акад. НАН України О.О. Мойбенко. Віцепрезидентами: акад. НАМН України, член-кор. НАН України О.Г. Резніков; член-кор. НАМН України В.М. Єльський; проф. Ю.М. Колеснік; проф. А.В. Кубишкін, вченим секретарем – ст.н.с. С.І. Павлович, головою Ревізійної комісії – проф. С.Б. Французова.

Матеріали конгресу опубліковано в двох частинах журналу «Таврійський медико-біологічний вісник» (2012.-Том 15.-№3.-ч.1 та 2). Усього в матеріалах конгресу опубліковано 173 статті, 12 із яких вченими Росії та Білорусії, а також 246 тез доповідей, представлених як вченими України, так і закордонними учасниками.

Роботу конгресу супроводжували стендові експозиції компаній, які підтримували його організацію та проведення: ТОВ «МСД Україна», представництво «Ріхтер Гедеон Нрт.», ТОВ «Клініка сучасних медичних технологій «Гемокод», ТОВ «БіоЛабТех Лтд», Компанія «АЛТ Україна Лтд»

Оргкомітет висловлює щире подяку організаторам Конгресу, особливо ректору Кримського державного медичного університету ім. С.І. Георгієвського чл.-кор. НАМНУ А.А. Бабаніну, проректору з наукової роботи КДМУ проф. А.В. Кубишкіну, які доклали великих зусиль щодо проведення VI Національного конгресу патофізіологів України.

Президент Наукового товариства

Патофізіологів України

Академік НАНУ

О.О. Мойбенко

Вчений секретар НТПУ

С.І. Павлович

АНОТАЦІЇ НАУКОВИХ СТАТЕЙ

UDC 615.217.34:616.127-005.8 - 007.2

EFFECT OF β -ADRENOBLOCKERS ON MYOCARDIAL REMODELING, ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND CHRONIC HEART FAILURE*B.A. Aliavi, M.M. Muhamedova, Sh.A. Iskhakov, M. A. Babaev*

Purpose. To assess the effect of β -adrenoblockers (BAB) on myocardial remodeling, immuno-inflammatory reactions and endothelial dysfunction in patients with ischemic heart disease and chronic heart failure (CHF).

Material and methods. 84 patients with ischemic CHF of II-IV functional class were involved in the study. They were randomized in two groups. The first group was presented with 43 patients receiving carvedilol in addition to standard therapy for 24 weeks; the second group was presented with 41 patients receiving metoprolol. Echocardiography, 6-minute walk test were applied.

Results. Use of both of BAB improved the clinical condition and physical working ability of patients with CHF. Carvedilol in comparison with metoprolol was more effective in myocardial remodeling prevention, inhibition of pro-inflammatory cytokines [tumor necrosis factor alpha (TNF- α), interleukins (IL-1 α IL-6)]. Long-term carvedilol treatment has anti-inflammatory, antioxidant and endothelium-protective effects as well as improves haemodynamics.

Key words: chronic heart failure, carvedilol, immuno-inflammatory reactions, endothelial dysfunction.

Republican Specialized Scientific Practical Medical Centre of Therapy and Medical Rehabilitation (Tashkent, Uzbekistan)

UDK 611.441.018.08

MORPHOFUNCTIONAL PECULIARITIES AND POLARIZING PROPERTIES OF THE SUPRARENAL GLAND TISSUE OF INTACT RATS

T.M. Boichuk, A.A. Khodorovska, K.M. Chala, G.M. Chernikova, S.B.Ermolenko

Purpose. The morphofunctional peculiarities and polarizing properties of the tissue of the suprarenal gland of intact rats in optically thin sections were studied.

Design. The morphological structure of the gland was studied with light microscope. Unstained, removed of paraffin, and optically thin histological sections were researched to estimate statistical analysis of images.

Findings. Statistical approach in the analysis of polarizing images detected a significant diagnostic sensitivity of the moments of high orders in distribution intensity of image for optically thin histological sections of suprarenal gland tissue.

Research limitations. Investigation of statistical structure in distribution intensity of polarizing images for sections of suprarenal gland confirmed the effect of laser polarimetry methods in the differentiation of physiological state in different types of biological tissues.

Originality. Use of laser polarimetry methods as well as light microscopy for identification of morphological features in glandular cells structure of the suprarenal gland is actual for differential diagnosis of the gland pathological processes.

Key words: suprarenal gland, morphology, laser polarimetry.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

¹- Chernivtsi' National University named after Yu.Fedkovich (Chernivtsi)

UDC 616.5-004.1-093

INDIVIDUAL IMMUNOLOGICAL PREDICTION OF THE RISK OF DEVELOPING LUNG DAMAGE IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS

V.Y.Haevska

The purpose of the research. Nowadays the problem of complications in patients with systemic scleroderma (SSc) is topical that's why we have developed a way to predict an individual risk of lung damage including its types – pulmonary fibrosis and pulmonary vasculitis in patients with SSc.

Material and methods: We examined 104 patients with SSc, chronic course occurred in 38 patients, subacute course – in 45 patients, acute course - in three patients, and 50 healthy individuals (control group) were also examined by us. The diagnosis was made by two specialists – rheumatologists on the basis of an adequate clinical and instrumental examination using the criteria of making diagnosis by the American Association of Rheumatologists.

The results. We have got the data that can be used by a practitioner in specialized rheumatologic departments and centers for forecasting the development of lung damage in patients with SSc and differentiate its species. That is, one can clearly identify the relationship between the development of the lung damage, its types and specific clinical and immunological parameters. In particular, our studies permit to prove that there is an early risk lung damage with the formation of vasculitis or fibrosis in patients with SSc and it is extremely high.

Conclusions. Mathematical prediction enables to identify SSc patients with a high probability of the lung damage and, in particular, their fibrosis or vasculitis. The use of the model, proposed by us, indicates to the importance of the use of certain clinico-immunological relations to determine the tactics for management of patients with SSc in specialized rheumatological and immunological centers.

Key words: systemic scleroderma, pulmonary fibrosis, pulmonary vasculitis, mathematical prediction, logistic regression.

Danylo Halytsky National Medical University (Lviv)

UDC 616.831-002+616.379-008

LIPID TRANSPORT SYSTEM AND HYPERTENSION

A. Gozhenko¹, S. Kotyuzhynskaya², M.M. Pustovoi²

The aim of the research. Study of peculiarities of lipid transport system indicators in patients with evident diffuse atherosclerosis of vessels and hypertension depending on age and sex.

Methods. 214 patients with a clinical diagnosis of diffuse atherosclerosis and hypertension at the age of 39-81 years old (mean age is 60,3±3.1 years), 82 (39.5%) out of them being women and 132 (60.5%) - men being treated at the out-patient setting in cardiological department of the Regional medical centre of Odessa city.

Results. The study of lipid metabolism in patients with diffuse atherosclerosis under normal values of blood pressure (AT) and diffuse atherosclerosis with hypertension (AT+HT) of both sexes demonstrates the considerable violations of virtually all indices of lipid spectrum. A significant increase of cholesterol-LDL-C fraction in all the groups examined relative to reference values (2.2 mmol/l) was observed against a background of a moderate growth of the level of CS – VLDL and a cholesterol-HDL reduction although the values remained within the limits of the permissible standards. The level of the blood serum Tg was the highest in men with hypertension (1,53±0.67 mmol/l), while it reached maximum values (1,26±0.55 mmol/l) in patients without HT.

Comparative characteristics of these groups of patients, depending on age and gender demonstrated that the highest level of AAB, Tg, and cholesterol-LDL-C was observed in patients with AT (aged from 60 to 69), while similar dynamics of indicators was noted in patients with AT+HT at a younger age (50-59 years). The concentration of cholesterol-HDL does not significantly differ between aged groups in the patients with AT+HT, except the group of patients of 40-49 years with AT, where cholesterol-HDL was minimal (0,94±0.07 mmol/l), although all values were within the limits of the low border of reference units. Analysis of lipid transport system indices in men showed that in patients with AT+HT of all aged groups a mild hypercholesterolemia was observed, except patients of 70-79 years, having hypcholesterolemia (4,92±1,02 mmol/l). The level of antiatherogenic cholesterol-HDL authentically did not change between aged groups and nosologic ones. A maximum increase in the values of atherogenicity index in the same aged group both in patients atherosclerosis with HT and without it (4,03±0.91 and 3.98±0.95 correspondingly) was worthy of note.

Conclusions. A comprehensive analysis has revealed significant violations of lipid transport system of patients with atherosclerosis and essential hypertension depending on age and sex. It has been established, that a more pronounced dyslipidemia, manifested hypercholesterolemia, increase in the number of low-VLDL, reduction in Tg levels and cholesterol-LDL-C in women with diffuse atherosclerosis, complicated by hypertension, was observed than in men of the same age. The content of cholesterol-HDL usually remains within the normal range in both genders. It should be noted that among women at the age from 40 to 49 years diffuse atherosclerosis often develops against a background of expressed hypcholesterolemia. The groups of risk at atherosclerosis in women is the age from 60 to 69 years and 50-59 years for men, and in case of atherosclerosis in conjunction with hypertensive disease – it is 60-69 years for patients of both genders. All this taken together enables to consider the violations of lipid exchange as one of the leading component in atherosclerotic pathogenesis.

Key words: lipid transport system, cholesterol, lipoproteins, atherosclerosis, hypertension.

¹SD «Ukrainian Research Institute of Medicine of Transport» Odessa

²Odessa national medical University

e-mail: sveta67kot@mail.ru

UDC 612.26:612.67.015.3

EFFECT OF HYPOXIC TRAINING ON CARBOHYDRATE EXCHANGE AND LIPID PEROXIDATION IN TISSUES OF RATS IN THE EARLY PERIOD AFTER A SINGLE X-RAY IRRADIATION

E.M.Gorban, N.A.Iutko, N.V.Topolnikova, O.V.Podjachenko

Objective: To determine the effect of chronic hypoxic training (CHT) on some indices of carbohydrate metabolism and lipid peroxidation (LP) in rat tissues in the early period (4 days) after a single X-ray irradiation (X-irr.) at a sublethal dose.

Methods: Three groups of adult (7-8 months) Wistar population male rats were used: 1 – control; 2 – X-irr. at a dose of 0.0129 C/kg (5 Gy) (dose rate 0.00129 C/kg per/min), exposition time - 10 min); 3 – CHT (breathing with air mixture with 12 V% O₂ for 2 hours daily, five times a week, during 1 month) + X-irr. (in one day after of CHT end). Animals had been taken in to experiment 4 days after X-irr. Glucose, hemoglobin and glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}) levels in blood, malondialdehyde (MDA) level and activity of superoxidodismutase (SOD), catalase (Cat) and glutathione peroxidase (GP) in liver and heart homogenates were studied.

Results: X-irr. leads to significant increasing of blood glucose and HbA_{1c} levels in 4 days after irradiation. CHT decreased by 30 % of HbA_{1c} level compared with irradiated animals and the tendency to reduce the hemoglobin level in the blood 4 days after irradiation. No significant changes in the MDA level with identified decreasing trends Cat-activity were revealed in the liver tissue in 4 days after X-irr. CHT revealed no changes in the level of MDA, SOD- and GP-activity in the liver tissue as compared with the control and a group of X-irr. animals. Cat-activity in liver tissue of rats, exposed to CHT, were increased significantly as compared to the control and a group of irradiated animals. No significant changes in the MDA level in the heart tissue; a decreasing Cat-activity was found only. CHT don't lead to changes in the MDA level in the heart tissue in 4 days after X-irr. as compared to control, and with a group of irradiated animals. CHT prevented declining Cat-activity in heart tissue which was observed in the group of irradiated animals.

Conclusion: CHT of rats during 1 month prior to a single X-irr. at a sublethal dose can prevent of manifestations of some radioinduced effects in 4 days after irradiation.

Key words: chronic hypoxic training, ionizing radiation, glucose, glycosylated hemoglobin, lipid peroxidation

SI "Institute of Gerontology named after D.F.Chebotaev NAMS of Ukraine" (Kyiv)

UDC 616.831-001-036.869-02:616.831-008.6]-073

CLINICO-DOPPLEROGRAPHIC COMPARISONS IN CASE OF CORTICO-FOCAL SYNDROME IN A REMOTE PERIOD OF CRANIOCEREBRAL INJURY*B. V. Zadorozhna***Purpose.** To study peculiarities of cerebral hemodynamics at cortico-focal syndrome in a remote period of craniocerebral injury.**Methods.** Complex clinico-neurological examination and determination of the average velocity of blood flow in the main arteries of the head by the method of transcranial dopplerography in 59 patients with the predominant focal-cortical syndrome in the clinical picture of the remote period of craniocerebral trauma and 22 persons of control group were performed.**Results.** In patients with the predominant cortico-focal syndrome in the clinical picture of the remote period of craniocerebral trauma a reliable ($p < 0.05$) decrease of the average velocity of blood flow in main arteries of head was registered while compared with control group.AVBF in vessels of carotid basin on the side of the head trauma in patients with the predominant cortico-focal syndrome in the remote period of craniocerebral trauma was reliably ($p < 0.05$) lower while compared with data of control group and data obtained from the non-traumatic side of the head. In the vessels of vertebra-basilar basin no reliable ($p > 0.05$) differences of AVBF were found.**The field of application.** Neurology.**Conclusion.** Summing up the results of the investigations carried out by us one can make a conclusion that in case of cortico-focal syndrome along with clinical manifestations of the disease disturbances of the cerebral hemodynamics are present, namely: the decrease of cerebral blood flow in carotid basin which to our opinion testifies reduced blood income to neurons which were injured or died as a result of traumatic brain injury.**Keywords:** remote period of craniocerebral trauma, cortico-focal syndrome, transcranial dopplerography of cranial vessels.

Lviv National Medical University named after Danylo Halytsky (Ukraine)

cell phone: 067 711 31 31

e-mail: anzador@rambler.ru

UDC 616.8-009.17-008.6-02:616.831-001-036.869]-073:616.831-005

PECULIARITIES OF CEREBRAL HEMODYNAMICS OF ASTHENIC SYNDROME IN REMOTE PERIOD OF TRAUMATIC BRAIN INJURY*B. V. Zadorozhna***Purpose.** To study peculiarities of cerebral hemodynamics at asthenic syndrome in a remote period of CCI (craniocerebral injury).**Methods.** Complex clinico-neurological examination and determination of the average velocity of blood flow (AVBF) in main arteries of the head by the method of transcranial dopplerography in 47 patients with the predominant asthenic syndrome in the remote period of craniocerebral trauma and 22 persons of control group were performed.**Results.** In patients with the predominant asthenic syndrome in the clinical picture of the remote period of craniocerebral trauma a reliable ($p < 0.05$) decrease of the average velocity of blood flow in both posterior cerebral arteries of the head was registered while compared with control group.

In vessels of carotid basin Hemodynamic changes in these patients were not revealed.

Field of application. Neurology.**Conclusion.** Summing up the results of the investigations carried out by us one can draw a conclusion that in case of asthenic syndrome along with clinical manifestations of the disease disturbances of cerebral hemodynamics in vertebra-basilar basin are present, namely: the decrease of cerebral blood flow in both posterior cerebral arteries, that, in our opinion indicates certain morphofunctional changes of diencephalo-stem structures in these patients.**Key words:** remote period of craniocerebral trauma, asthenic syndrome, transcranial dopplerography of cranial vessels.

Lviv National Medical University named after Danylo Halytsky

cell phone: 067 711 31 31

e-mail: anzador@rambler.ru

UDC 615.9

**A COMBINED ACTION
OF 7-HYDROXICOUMARINE AND ETHYLALCOHOL ON THE RAT ORGANISM UNDER CONDITION OF ACUTE
AND SUBACUTE INTOXICATION**

M. Zinovieva

Purpose. Exploring the toxicity of 7-hydroxicoumarin (7HOK) and ethyl alcohol (EA) combination upon oral single dose and repeated dose administration to rats.

Design/approach. The single dose toxic effect of 7-HOK (5000 mg/kg), EA (6000 mg/kg) and its combination were studied on female rats. The repeated dose toxic effect of 7-HOK in doses of 20 mg/kg, 200 mg/kg with EA (750 mg/kg as 7.5 % water solution) and EA only were studied during 28 days of oral administration to female rats. The number of neurophysiological, physiological, blood plasma and urine clinical biochemical parameters of rats Wistar Han SPF were assessed.

Findings. 7-HOK administered in a dose of 5000 mg/kg caused renal dysfunction manifesting as affected urinary excretion, glucose and urea concentration changes in blood serum and urine. Combined acute effect of 7HOK and EA were characterized by signs of intoxication peculiar to each compound. Changes of blood serum and urine parameters after acute exposure of combination of 7HOK and EA reflected liver and kidneys dysfunction. 7HOK administered orally during 28 days in doses of 20, 200 mg/kg with EA did not strengthen toxic effect of ethanol on functional condition of the central nervous system, as well as on functional condition of kidneys and liver of rats assessed by studied parameters.

Originality/value. Single oral administration of 7-HOK and EA combination in doses causing clear signs of each compound toxicity as well as repeated low toxic doses of 7HOK and EA combined administration did not lead to amplification of toxic effects.

Key words. 7-hydroxicoumarin, ethyl alcohol, combined effect, acute toxicity, subacute toxicity.

Medved's Institute of Ecohygiene and Toxicology (Kiev, Ukraine)

Heroev Oborony St, 6

Kiev 03035

Ukraine

cell phone: +380 66 037 01 50

e-mail - zinoma@ukr.net

UDC 616-053.32:616.98

**ANALYSIS OF THE ASSOCIATIONS BETWEEN ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME GENE POLYMORPHISM
AND DEVELOPMENT OF PNEUMONIA AND SEPSIS IN THE PRETERM INFANTS**

O.M. Kovaleva

Objective. The objective of this study was to examine the associations between angiotensin-converting enzyme (*ACE*) gene insertion/deletion (*I/D*) polymorphism and development of sepsis and pneumonia in the preterm infants. We have explored the assumption that the *ACE* gene *I/D* polymorphism affects the risk of pneumonia and sepsis in such infants.

Methods. Prospective observational study included preterm infants (n=50) admitted to the neonatal intensive care units of children's hospitals of Poltava region. Control group consisted of healthy term infants from the same region (n=38). Both groups of patients were genotyped for the insertion/deletion polymorphism of the *ACE* gene. Pneumonia and sepsis were compared in patients with *II*, *ID*, and *DD* genotypes of the *ACE* gene. Associations between different *ACE* genotypes and risk of pneumonia and sepsis were analyzed.

Results. Distribution of infants in relation to the three variations of *ACE* gene *I/D* polymorphism was identical in the study and control groups (p=0,404). Pneumonia was significantly associated with *DD* genotype (OR 15,0; p=0,023) while no associations with *II* and *ID* genotypes were found. None of the three variations of *ACE* gene was associated with the susceptibility to sepsis.

Conclusion. Results of the study confirm the potential role for genetic factors, particularly for gene variations of renin-angiotensin system, in the pathogenesis of pneumonia giving evidence of enhanced susceptibility to pneumonia in preterm infants with *ACE* gene *DD* polymorphism.

Key words: preterm infants, pneumonia, sepsis, gene polymorphism, angiotensin-converting enzyme gene.

Higher Medical Educational Institution of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy" (Poltava)

E-mail: slcogor@yandex.ru

UDC 616.36/616.24-008.6-06:612.235]-092.9

THE FEATURES OF BLOOD SERUM CYTOKINE PROFILE IN RATS WITH MODELED HEPATOPULMONARY SYNDROME

I.I. Krynytska, I. M. Klishch, M. I. Kulitska

Objective: to determine the content of pro- and anti-inflammatory interleukines in blood serum of rats with modeled hepatopulmonary syndrome.

Materials and methods. The experiments were performed on 60 nonlinear mature rats with two experimental models of hepatopulmonary syndrome.

Results and discussion. The influence of two experimental models of hepatopulmonary syndrome on cytokine profile of blood serum in rats has been studied. It was determined, that significant increase of pro- inflammatory interleukines (IL-1 β , IL-6, IL-8) content and decrease the anti-inflammatory interleukines (IL-10) content was observed in animals of both experimental groups.

Conclusions. Multidirectional reaction of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines was observed in rats with modeled hepatopulmonary syndrome. It may play an important role in the initiation of hepatopulmonary syndrome due to the activation of cells of macrophagal system and start of the cascade of metabolic reactions.

Key words: cytokines, hepatopulmonary syndrome, pathogenesis

I.Ya. Horbachevsky Ternopil State Medical University

cell phone: 0964790616

e-mail: innakri@yahoo.com

UDC 614,2:616-084(-22)

DETERMINATION OF THE CONNECTIONS BETWEEN THE MORBIDITY AND MORTALITY INDICES FROM CIRCULATORY DISEASES OF THE RURAL POPULATION

I.V. Navchuk

Purpose. To study and analyze the connection between the indices of morbidity, prevalence and mortality from circulatory diseases of the adult and able - bodied rural population.

Design. The statistical, mathematical and analytic methods are used in this investigation as well as the data of official statistics about morbidity and mortality of the adult and able - bodied rural population of Ukraine from circulatory diseases. The connection between indices under study was calculated by means of correlation coefficient (r).

Findings. The direct correlative connection of the medium force ($r=0,45$, $p<0,05$) between the levels of morbidity with circulatory diseases and part of the rural population has been revealed, that is indicative of a low level of life quality, caused by the influence of socio-economical factors. It has been proved that the mortality level of the adult population from myocardial infarction and cerebral stroke has the direct correlative connection with the morbidity from chronic circulatory system diseases and their prevalence (with the morbidity – $r=0,68$, $p<0,001$; $r=0,91$, $p<0,001$; with the prevalence – $r=0,64$, $p<0,001$; $r=0,79$, $p<0,001$) and is as high as the higher is their morbidity and prevalence.

Research limitations. The further investigations will be directed to determination of the influence of availability and quality of medical aid on the prevalence of chronic circulatory system diseases and mortality level, caused by them.

Originality. The connection of the medium force between the levels of morbidity with circulatory diseases and part of the rural population has been revealed. It has been determined that the lower is the part of the rural population, the lower is the level of the morbidity, that is indicative of the influence on the levels of primary morbidity, namely: socio-economical living condition factors of the rural population and their mode of life. In this case, the fact of increased primary morbidity and mortality level because of low quality of living conditions of the rural population seems to be obvious.

Key words: circulatory diseases, rural population, morbidity, prevalence, mortality.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

ozo@bsmu.edu.ua

UDC 618.11-006.2:618.11-008.61-089-055.26

CHARACTERISTIC OF THE CONDITION OF THE MUCOUS MEMBRANES IN THE UTERINE NECK AND VAGINA BASED ON THE FINDINGS OF COLPOSCOPY AND CYTOMORPHOLOGICAL INVESTIGATION IN PATIENTS WITH OVARIAN APOPLEXY*O. Ia. Nazarenko*

Abstract. The aim of the work was both the uterine neck and vaginal mucous colposcopic and pathomorphological characteristic evaluation in women with ovarian apoplexy (OA) according to the volumes of the intraabdominal bleedings.

Material and methods. The uterine neck and vaginal conditions were estimated with the help of vaginal secrets of colposcopic and cytomorphological investigations during patients' preoperational observations. 232 patients with OA were randomized on 3 clinical groups according to the volumes of the intraabdominal bleedings: the 1st group of patients had haemoperitoneum volume less than 200 ml, the 2nd group of patients - from 200 ml till 500 ml and the 3rd group of patients - above 500 ml. These groups were additionally randomized on the subgroups according to bleeding source of histological structure [corpus luteum cyst (CLC), both follicular (FC) and endometrioid cyst (EC)].

Results: Colposcopy failed to reveal pathological changes on vaginal part of uterine neck in one third of patients with OA that was two-fold less pertaining to the same data in healthy women of the reproductive age. Colposcopic variant of endocervicitis and cylindrical epithelium ectopy were evaluated in 1.8 and 3 times higher comparing to the control data. According to the haemoperitoneum volume endocervicitis was more frequent in the 2nd and 3rd group of patients' – in 31 (38.7 %) and 16 (37.2 %) patients', correspondingly. Colposcopy more frequently revealed exocervicitis with the cylindrical epithelium ectopy in 37 (34.0 %) cases in the 1st group OA patients' and in 27 (33.4 %) and 14 (32.6 %) cases, corresponding, in the 2nd and the 3rd group of women. Uterine neck pathological changes were registered less often in patients with FC source of the intraabdominal bleeding. The vaginal secret microscopic investigation in OA patients revealed bacterial vaginosis and colpitis in 145 (62.5 %) cases, intermedial type of the analysis – in 73 (31.5 %) cases and vaginal normocenosis – in 14 (6.0 %) cases despite half of the patients had any complications from the side of reproductive organs. The positive correlations were observed between bacterial vaginosis pertaining to ovarian EC ($r=0,67$; $p<0,05$) and bacterial vaginosis pertaining to CLC source of the intraabdominal bleeding ($r=0,56$; $p<0,03$).

Conclusions: Colposcopic and cytomorphological investigations of lower parts of genital tract of OA patients revealed increased frequency of the endocervicitis colposcopic features together with cylindrical epithelium ectopy against a background of the vaginal microbiocenosis failure in the form of bacterial vaginosis and colpitis. Both uterine neck and vaginal microecology pathological changes occur in OA women even in case of the intraabdominal bleeding of minimal volume. The OA patients with EC macroperforations revealed the more expressed uterine neck mucous and vaginal microocenosis pathological imbalance that is due to both the etiological reason and endometriosis immunosuppressive influence on the genital tracts natural resistance towards specific and nonspecific infections.

Key words: ovarian apoplexy, intraovarian bleedings, colposcopy, cytomorphology.

Odessa National Medical University,
Military-Medical Clinical Centre of the South Region (Odessa)
cell phone: 0682014037, phone: (0482)328488

UDC 616.8-009.1:616.711.6-007.271-053

MOVEMENT DISORDERS AS A SYMPTOM OF LUMBAR SPINAL STENOSIS IN PATIENTS OF DIFFERENT AGE GROUPS*Iu. Pedachenko, O.Krasilenko*

Purpose: Evaluate character and degree of movement disorders in patients with lumbar spinal stenosis in different age groups.

Material and methods: Our material consisted of 570 patients with lumbar spinal stenosis aged from 16 till 80 years (Institute of Neurosurgery named after A. P. Romodanov, Kiev), treated from 2002 till 2011.

Results: Movement disorders were revealed in 373 patients (65,4%). In most of cases they were manifested by neurogenic intermittent claudication – pain increased when walking and regressed during rest. After analysis we received the next results – in most cases movement disorders are monoradicular and not severe. We have noted age-dependent increase of paresis incidence, which are the manifestations of polyradicular and radiculomyelopathic symptomatology.

Conclusions: Movement disorders in lumbar spinal stenosis are observed in more incidence more than 60%. Decrease of muscular strength in the most cases is not severe. Only in 9% of cases we have noted radiculomyelopathy.

National Medical Academy of Postgraduate Education named after of P. L. Shupyk of Ministry of Healthcare in Ukraine

Institute of Neurosurgery named after academician A. P. Romodanov of NAMS of Ukraine, Kiev

Institute of Nuclear Medicine and Raiology NAMS of Ukraine

UDC 616-099-092.9:546.81]:577.12

THE EFFECT OF LEAD ACETATE ON THE STATE OF LIPID PEROXIDATION AND OXIDATIVE MODIFICATION OF PROTEINS IN THE BLOOD AND LIVER OF SEXUALLY MATURE RATS WITH A DIFFERENT TYPES OF ACETYLATION

V.V.Petrynych

Purpose: Determine the possible role of the phenotype of the speed of acetylation in the formation of the toxic effect of lead acetate on indicators of lipid peroxidation (LPO), antioxidant protection (AOP) and oxidative modification of proteins (OMP) in the blood and liver of rats.

Design / approach: Experimental studies were conducted on white conventional outbred sexually mature male rats, which were divided into two groups: with «fast» and «slow» type of acetylation by the test with amidopiryn. Subacute intoxication was modeled by means of intraperitoneal injection of lead acetate to experimental animals at doses of 2,5 mg/kg (1/100 DL50) and 15,5 mg/kg (1/16 DL50) for 28 days. Isotonic solution of sodium chloride (intraperitoneally) was injected to control groups of animals instead of lead acetate.

Results: The introduction of lead acetate at a dose of 2,5 mg / kg (1/100 DL50) and 15,5 mg / kg (1/16 DL50) in the blood of sexually mature rats both with „slow” and „fast” types of acetylation was accompanied by increase of LPO, OMP parameters, opposite changes of AOP, and reducing lipid peroxidation, OMP and the AOP in the liver. When introducing lead acetate at a dose of 2,5 mg / kg (1/100 DL50) and 15,5 mg / kg (1/16 DL50) clearly increase of OMP and LPO with a decrease in the activity of glutathione peroxidase, more significant reduction in the level of total protein in the blood, indices of OMP and catalase activity in the liver and an increased content of δ -aminolevulinic acid in urine was observed in animals with «fast» type of acetylation at the end of experiment.

Conclusion: Animals with «fast» type of acetylation can be considered more susceptible to toxic effects of lead acetate.

Key words: acetylation, lead acetate, oxidative modification of proteins, lipid peroxidation, antioxidant protection.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)
Theatre Sq., 2
Chernivtsi
UA-58002
Ukraine

e-mail: petrynych.volodymyr@bsmu.edu.ua

UDC 616:832-005.4-036.11-036.8

QUALITY OF LIFE OF PATIENTS AFTER CEREBRAL STROKE

A.R.Pulyk, V.M.Rizak, B.V.Dyky, S.V.Tsymbolynets, F.M.Dierdai, T.O.Kovach

Purpose To analyze the quality of life of patients after cerebral stroke.

Design. The results of studying the quality of life of patients after cerebral stroke are presented in the paper. 235 patients were examined. The main group included 135 patients who endured cerebral stroke, suffering stroke, the control group consisted of 100 patients with other neurological disorders. SF-36 questionnaire was used to study the quality of life.

Findings. Our results indicate that quality of life of patients following the endured cerebral stroke is lower than in patients with other neurological disorders considering physical and mental health components.

Key words: quality of life, stroke, SF-36 questionnaire.

Uzhgorod National University (Uzhgorod)
Pidhirna St.46
Uzhgorod
UA-88000
Ukraine
apulyk@gmail.com

UDC 616.348-002-036.22

IS SUPPORTIVE THERAPY ALWAYS NECESSARY IN ULCERATIVE COLITIS?

S.I. Tsurkan, V.A. Dumbrava

Purpose. Compare the effectiveness of constant supportive and intermittent therapy by means of aminosaliculates in patients with distal forms of UC in clinical and endoscopic remission.

Design/approach. In clinical conditions 59 patients with ulcerative colitis were examined. 27 patients were included into a constant supportive care (first group) and 32 - into group with intermittent therapy (second group). Patients of the first group received 1.5-2 g mesalazine / sulfasalazine per day for the entire study period or until the exacerbation. Patients in the second group received 1.5-2 g mesalazine / sulfasalazine during 3 months and then supporting therapy was interrupted. Patients in this group, were recommended at the first sign of exacerbation, to start taking aminosaliculates at a dose of 1.5-2 g during 7-10 days. When reaching clinical remission, the medication was continued during 3 weeks.

Findings. In a prospective clinical study in patients with unexpanded forms of ulcerative colitis with a mild degree activity of the disease in a state of persistent clinical and endoscopic remission advantages of the continuous supportive care in comparison with intermittent therapy were not revealed. At this variant of the disease, long-term supportive therapy probably is not necessary.

Research limitations/implications. No benefits of a constant supportive care as compared with intermittent therapy in patients with unexpanded forms of ulcerative colitis were proved.

Originality/value. In patients with unexpanded forms of ulcerative colitis short-term intermittent therapy "on demand" can be recommended as an alternative method for the management of patients after achieving a stable (at least 4 months) clinical and endoscopic remission.

Keywords: ulcerative colitis (UC), constant supportive care, intermittent therapy.

State University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemitanu" of the Republic of Moldova

e-mail: veisa@mail.ru

*За редакцією С.Є. Дейнеки,
Л.Л. Дейнеки*

Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці

INTERNET-НОВИНИ КЛІНІЧНОЇ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ. ЧАСТИНА XXXVIII.

Знайдено лікарський метод стимуляції самовідновлення серця. Учені дослідили дію препарату, який значно збільшує здатність серцевого м'яза до загоєння власними силами після інфаркту. Учені встановили, що в епікарді (зовнішній шар стінки серця) є клітини-попередники, що здатні за ряду умов мігрувати вглиб і перетворюватися в клітини серцевого м'яза - кардіоміоцити. Правда для того, щоб таке самостійне перепрограмування відбулося, клітини-попередники потрібно розбудити. Зробити це, як з'ясувалося, можна за допомогою пептиду тимозин-бета-4 (thymosin beta 4), що вже раніше в дослідках показав свій потенціал у плані відновлення тканин (<http://www.membrana.ru/particle/16258>).

Генні інженери створили нову зброю проти ВІЛ. Американські вчені розробили вірусоподібні частки, які повинні боротися з небезпечною інфекцією на декількох фронтах. Автори інновації вважають, що ці генно-інженерні комплекси здатні загальмувати розвиток СНІДу в заражених осіб, а також серйозно знизити темп поширення ВІЛ у групах ризику. Генетики придумали терапевтичні частки, які стають на заваді (перешкоджають) перебігу процесу (therapeutic interfering particles - ТІР). Вони являють собою подоби вірусів, сконструйовані на основі все того ж вірусу імунодефіциту людини. Але ТІР, по ідеї, позбавлені небезпечних генів. ТІР використовують аналогічну ВІЛ оболонку, але в них немає фрагментів коду, необхідних для її синтезу й складання. Для того щоб вижити часткам, які заважають, необхідно використовувати ДНК із повноцінного ВІЛ. Тобто вони не можуть жити самостійно, без вірусів. За визначенням біологів, ТІР є «молекулярними паразитами», що поширюються між людьми разом із ВІЛ. Частки ТІР можуть копіювати себе, заражати нові клітини й передаватися новим власникам, тільки укравши необхідні елементи (білки, ферменти) від ВІЛ. Поки ж клітина-хазяїн не інфікована ВІЛ, ТІР залиша-

ються в сплячому стані, причому вони можуть зберігатися в організмі людини багато років. Таким чином, усередині клітин нешкідливі ТІР конкурують із ВІЛ за ресурси й забирають у хвороботворних побратимів важливі речовини, тим самим різко сповільнюючи поширення ВІЛ по організму. Крім того, у ТІР можна вмонтувати гени, що негативно впливають на функціонування ВІЛ (<http://www.membrana.ru/particle/15918>).

Новий наноматеріал провокує ріст кровоносних судин. Американські дослідники оригінальним чином розв'язали проблему стимулювання росту судин в ушкодженій тканині. Таке завдання є одним з найважливіших у регенеративній медицині й трансплантології. Учені розробили рідину, яка, будучи введеною в тканини пацієнта, перетворюється в розгалужену матрицю з нановолокон. Кожне таке волокно покрите виступами молекулярного розміру, яке є аналогічне фактору росту ендотелію судин - білку VEGF. У результаті ці сконструйовані волокна створюють фон для прискореного розмноження клітин судин, включаючи формування останніх на новому місці (<http://www.membrana.ru/particle/16512>).

Знайдено механізм миттєвого переривання гострої алергічної реакції. Міжнародній групі дослідників зі Стенфордського (США) та Бернського (Швейцарія) університетів удалося створити білкову макромолекулу, здатну впродовж декількох секунд перервати процес запуску імунної відповіді організму на дію алергену й тим самим відкрити шлях для розробки ефективних лікарських препаратів негайного реагування при гострих алергічних реакціях. Оскільки пусковим фактором у механізмі розвитку імунної відповіді на алерген є момент зв'язування IgE з FcεRI-рецепторами, блокування цього процесу є головною метою наукових пошуків у цій області. Розроблена в результаті спільної роботи групи білкова макромолекула, названа авторами DARPIn E2-79, не тільки блокує утворення нових комплексів IgE-

FceRI, але й активно розкладає ті, що вже утворилися, причому робить це протягом декількох секунд (<http://sohmet.ru/news/item/f00/s05/n0000549/index.shtml>).

Для ранньої діагностики ВІЛ і раку придумали дешевий кольоровий тест. Дослідники з Імператорського коледжу Лондона розробили кольоровий тест для виявлення вірусів і біомаркерів захворювань неозброєним оком. Біосенсор настільки чутливий, що дозволяє визначити буквально "на око" присутність декількох молекул біомаркера в сироватці крові, яка перебуває в одноразовому прозорому контейнері. Маркерами у випробуваннях служили капсидний білок ВІЛ p24 і простатичний специфічний антиген (PSA). Зміна забарвлення пов'язана зі станом наночасток золота, що перебувають у розчині. Їх ріст контролює специфічна реакція антиген-антитіло, що лежить в основі імуноферментного аналізу. У присутності аналізованої речовини - білка p24 або PSA - у реакції утворюються скупчення наночасток неправильної форми, і це надає розчину особливий блакитнуватий колір. При відсутності біомаркера наночастки не злипаються, а перебувають у сферичній формі, і цим обумовлений червоний колір розчину. В обох випадках це видно неозброєним оком (<http://sohmet.ru/news/item/f00/s05/n0000550/index.shtml>).

Магнітне поле допоможе виявити малярію. Простий і ефективний спосіб боротьби з малярією спробували розробити угорські вчені. Вони показали, що знайти плазмодіїв можна за їх власною активністю. Коли збудник руйнує молекулу гемоглобіну в крові людини, він утворює крихітні циліндричні кристали гемозоїну - малярійного пігменту, який через високий вміст заліза має магнітні властивості. Коли кров, в якій є гемозоїн, знаходиться в магнітному полі, кристали пігменту вибудовуються в ряд. Метод досить чутливий і реагує на наявність лише 50 паразитів на мкл крові. А в плазмі крові він уже зараз здатний «розгледіти» навіть одного (!) паразита (<http://arxiv.org/abs/1210.5920>).

Кишкову інфекціювилікували пересадкою калу. Американські фахівці повідомили про успішний досвід лікування кишкової інфекції, викликаной бактеріями *Clostridium difficile*, шляхом пересадки калу здорового донора для відновлення нормальної мікрофлори кишечника. Для однократної процедури була використана назогастральна трубка, через яку в товсту кишку пацієнтів вводився гомогенізований і відфільтрований розчин, до складу якого входила тепла вода й від 30 до 50 грамів фекалій, узятих від здорового донора. У 90 відсотків пацієнтів уже через дві години

після процедури з'являвся апетит, протягом доби вони відчували значне поліпшення стану, а через тиждень вони були повністю здорові. При цьому протягом трьох місяців після терапії в них не розвивалося ніяких ускладнень або побічних ефектів такого методу лікування (<http://medportal.ru/mednovosti/news/2012/10/23/int/>).

Ракові клітини будуть знищувати потоками плазми. Учені з'ясували, що ракові клітини хворих на лейкемію можуть бути знищені впливом низькотемпературної плазми. Потоки іонізованого газу, подібні тим, що використовуються в декоративних плазмових кулях або плазмових телевизорах, як вважається, запускають вбудований у ракові клітини механізм самознищення, водночас як здорові клітини залишаються непошкодженими. Учені вважають, що це відкриття дозволить розробити лікування діалізом, при якому кров пацієнтів буде пропускатися через плазмові потоки, що знищують ракові клітини (<http://sohmet.ru/news/item/f00/s05/n0000554/index.shtml>).

Японські вчені заявили про швидку перемогу над карієсом. Японські вчені оголосили про створення мікроскопічної плівки, якою можна покрити зуби, запобігаючи тим самим розвитку карієсу. Ця плівка, що одержала назву «зубної накладки», складається з еластичного й зносостійкого матеріалу, який був отриманий на основі мінералу природної зубної емалі - гідроксиапатиту кальцію. Вона не тільки забезпечує захист зубів, але й надає їм гарний білий вигляд. Товщина захисної плівки становить усього 0,004 міліметра. Вона створюється у вакуумі шляхом направлення лазерного променя на кристалики гідроксиапатиту, які під таким впливом розділяються на дрібні частки. Надалі ці частки змішуються з підігрітими кристалами солі, і в результаті виходить тонка й міцна плівка, побачити яку можна тільки під спеціальним світлом (<http://globalscience.ru/article/read/21191/>).

Апендицит можна лікувати антибіотиками. Гострий апендицит лікують, в основному, видаленням запаленого апендикса. А от учені зі Швеції виявили, що в багатьох випадках не менш ефективною може бути терапія за допомогою антибіотиків. Результати їх досліджень показали, що лікування антибіотиками було настільки ж діючим для більшості пацієнтів, як і хірургічне втручання. Однак, деякі хворі почували себе так погано, що без операції було ніяк не обійтися, хоча 80% тих, хто приймав антибіотики, реабілітувалися й повністю видужали. З'ясувалося також, що пацієнти, які пройшли антибіотикотерапію, менше ризикували зіштовхнутися з ускладненнями в порівнянні з тими, кому виділили

апендикс. Ризик рецидиву апендициту протягом 12 місяців після курсу антибіотиків становив лише 10-15%. Виходить, що антибіотики є повноцінною альтернативою хірургічної операції в дорослих пацієнтів, які, зрозуміло, повинні в такому випадку усвідомлювати ризик рецидиву (<http://science.compulenta.ru/710572/>).

Простий аналіз крові допоможе виявити рак на ранній стадії. Попереднє дослідження показало 95-процентну точність у виявленні раку грудей на 0-й і 1-й стадіях і раку легенів на 1-й і 2-й стадіях. При цьому симптоми хвороби звичайно починають проявлятися тільки на другій стадії. Тест працює шляхом змішування ферментів із крові пацієнтів із барвником і деякими амінокислотами. Крім того, на додаток до раннього виявлення раку тест може бути й оптимальним засобом для моніторингу хвороби (<http://sohmet.ru/news/item/f00/s05/n0000566/index.shtml>).

Корейські вчені розробили лікуючі рак магніти. Магніти, які змушують ракову пухлину «самознищуватися», можуть зробити революцію в лікуванні онкологічних захворювань. Нова магнітна терапія містить у собі створення наночастинок заліза, що прикріплюються до антитіл. Потім наночастилки зв'язуються з молекулами клітин пухлини. Під впливом магнітного поля ці молекули групуються разом, автоматично викликаючи сигнал смерті. Це відкриття може допомогти в розробці нових цільових методів лікування, які зможуть знищувати клітини пухлини, стійкі до звичайних процесів загибелі клітин (<http://sohmet.ru/news/item/f00/s05/n0000563/index.shtml>).

Зроблено прорив в експрес-аналізі. Учені винайшли комплект, який дозволяє проводити експрес-тести для виявлення стійких до ліків, тобто смертоносних бактерій. Комплект дає можливість для прямого й точного визначення бактеріальної резистентності до всіх членів родини бета-лактамів, які є найбільш широко використовуваною групою антибіотиків, включаючи пеніциліни, цефалоспорины й карбапенеми. За допомогою цього набору можна не тільки виявити наявність бактерій, стійких до антибіотиків, але й одержати оперативну інформацію про той тип антибіотиків, які ще можуть виявитися ефективними (http://mignews.com/news/health/world/060512_174340_70303.html).

Виявлений новий штам вірусу грипу. Прес-служба Університету Мінесоти повідомила, що вірус грипу знову мутував. Епідеміологами були виявлено два нові різновиди вірусу. Також учені

виявили той факт, що один із двох виявлених збудників належить до вже відомого підтипу H3N2. При цьому в новому збуднику є один ген вірусу H1N1, яким була викликана пандемія грипу, що вибухнув у 2009 році. Дослідження показали, що відкритий різновид збудника має гени трьох різних вірусів, які викликають захворювання не тільки в людини, але у свиней і птахів. Фахівці робочої групи, що включає в себе і представників ВООЗ позначили новий штам як вірус грипу A(H3N2)v (http://www.mignews.com/news/health/world/090112_70443_03168.html).

Знайдено ефективне рішення в боротьбі з вірусами. Розроблено препарат, який може ідентифікувати клітини, заражені будь-яким типом вірусу, а потім убити ці клітини, щоб знищити інфекцію. Дослідники тестували препарат, який був направлений проти 15 вірусів. Учені виявили, що засіб виявився ефективним проти всіх вірусів, у тому числі риновірусів, вірусів грипу H1N1, вірусів шлункового грипу, вірусу поліомієліту, лихоманки денге й деяких інших видів геморагічної лихоманки. Мішенню препарату є подвійна РНК, яка синтезується тільки в клітинах, заражених вірусами (<http://www.membrana.ru/particle/16742>).

Вірус кору бореться з раком. Канадські дослідники показали, що клітини ракової пухлини мають на своїй поверхні білок-маркер PVRL4 (нестин-4), який служить рецептором до вірусу кору. Якщо вченим вдасться «приручити» вірус кору, можливо, його можна буде використовувати для боротьби з раком. Зв'язуючись із рецептором PVRL4, вірус кору (попередньо знешкоджений) буде направляти на ракові клітини активність імунної системи (http://infox.ru/03/drugstore/2011/08/26/Virus_kori_zashchisc.phtml).

Щасливі люди мають кращу пам'ять. Виділення гормону дофаміну в організмі людини підвищує здатність до засвоєння інформації довготривалою пам'яттю - наголошується в новому дослідженні групи німецьких учених. Дофамін також відомий як один з найсильнодіючих гормонів гарного настрою. У серії тестів, організованих групою дослідників із Магдебурського університету, проведених за участю літніх людей у віці від 65 до 75 років, було встановлено, що людина, в якій в повсякденному житті дофамін виділявся частіше, має в середньому на 20-30% кращу довготривалу пам'ять порівняно з середньостатистичними показниками (<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=52056>).

ЄДИНІ ВИМОГИ ДО ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ

1. Журнал приймає до опублікування оригінальні й оглядові статті з різних проблем клінічної та експериментальної медицини і біології. Крім того редакція приймає матеріали з розділів “Лекції”, “Наукове

життя”, “Медична освіта”, “Біологічна освіта”, “Ювілеї”, “Рецензії”, “Листи до редакції”, “Історія кафедри”, “Пам’ятні дати”.

2. Об’єм оригінальної статті - 5-8 стандартних машинописних сторінок, оглядової - до 12 сторінок, коротких повідомлень - до 3 сторінок.

3. Стаття подається в редакцію у двох роздрукованих екземплярах і на дискеті CD-R(W) у вигляді текстового файлу, набраного у форматі редактора Word 2003 або більш пізньої версії. Ім’я файлу (латинськими літерами) має відповідати прізвищу першого автора.

4. Текст статті повинен бути роздрукований шрифтом Times New Roman, кегль 14, міжрядковий інтервал - полуторний. Одна сторінка роздрукованого тексту повинна вмішувати 28-30 рядків, 60-65 знаків у рядку. Не рекомендується переносити слова в текстовому редакторі. Грецькі символи (α , β , γ - тощо), необхідно наводити саме так, а не повною назвою літер (альфа, бета, гамма - тощо). Імуноглобуліни скорочують латинськими символами Ig, а не Ig чи ІГ; інтерлейкіни, навпаки потрібно скорочувати кирилицею - ІЛ, а не латиною (ІЛ, як і назви хімічних сполук (НАДФ, цАМФ, ДНК, а не NADP, cAMP, DNA тощо), за виключенням тих, для яких на кирилиці поки не існує аналогів (G-білки, фактори транскрипції генів тощо). Латинські назви генів наводяться курсивом, а білків - прямим шрифтом. Особливу увагу необхідно звертати на скорочення - загальноприйняті аббревіатури (ЕКГ, ЕЕГ, ЕМГ, УЗД, ТТГ, ЛГ, ФСГ тощо) розшифрування не вимагають. Способи введення препаратів (в/в, в/м, п/ш) подаються скорочено. Для всіх решти назв і понять, після першого згадування, повинні наводитися розшифрування.

Текст на дискеті має бути точним аналогом друкованого варіанта.

Редакція переконливо просить авторів перевіряти електронну версію на наявність комп’ютерних вірусів.

5. Оригінальні статті потрібно оформляти за наступною схемою:

-УДК

-Ініціали, прізвище автора (співавторів)

- Назва установ, де працюють автори. Для кожного з авторів статті, якщо вони є співробітниками різних установ, необхідно вказати розгорнуту назву установи, поставивши відповідну нарядкову цифру в кінці прізвища

-Назва роботи

-Резюме і ключові слова мовою оригіналу статті

-Вступ

-Мета дослідження

-Матеріал і методи

-Обговорення результатів дослідження

-Висновки

-Перспективи подальших досліджень

-Література

-Назва роботи, автори, резюме і ключові слова російською мовою

-Назва роботи, автори, резюме і ключові слова англійською мовою

-Назва закладу якісною англійською мовою

Якщо текст статті набраний російською мовою - резюме на українській та англійській, якщо англійською - резюме на українській та російській мовах. Для українсько- та російськомовних статей резюме англійською мовою повинно містити від 150-250 слів, методологію, результати роботи, сферу застосування результатів, висновки. Авторське резюме повинно виконувати функцію незалежного від статті джерела інформації.

У розділі “Матеріал і методи” необхідно:

1) конкретно і чітко описати організацію проведення даного дослідження;

2) вказати варіант дослідження: одномоментне (поперечне), поздовжнє (про- або ретроспективне), дослідження випадок - контроль;

3) обов’язково описати критерії включення і виключення з дослідження (а не просто вказати діагноз);

4) обов’язково вказати про наявність або відсутність рандомізації (із зазначенням методики) при розподілі пацієнтів по групах, а також на наявність або відсутність маскування (“осліплення”) при використанні плацебо або лікарських препаратів у клінічних дослідах;

5) детальний опис використаної літератури і діагностичної техніки, з наведенням її основних характеристик, фірм-виробників;

6) дати назви комерційних наборів для гормональних і біохімічних досліджень, їх виробників, нормальних значень для окремих показників;

7) при використанні загальноприйнятих методів дослідження, потрібно вказати відповідні літературні джерела;

8) обов’язково вказати точні назви всіх використаних лікарських препаратів і хімічних речовин, дози і способи їх введення.

Якщо в статті міститься опис експериментів на людині необхідно вказати, чи відповідала їх процедура стандартам Комітету з етики закладу, де виконувалася робота або Хельсінської декларації 1975 р. і її переглянутого варіанта 1983 р.

Комітет редакторів не рекомендує використовувати прізвища, ініціали хворих, номери історій хвороби, особливо на рисунках чи фотографіях. При експериментальних роботах, виконаних на тваринах, необхідно вказати вид, стать і кількість використаних тварин, методи знеболення і етаназії, строго у відповідності до етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим Національним конгресом з біоетики (Київ, 2000), що узгоджуються з положеннями Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей.

Статистичний аналіз є невід'ємним компонентом розділу "Матеріал і методи". Обов'язково вказується: а) прийнятий в даному дослідженні критичний рівень значущості "р" (наприклад "критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез у даному дослідженні приймали рівним 0,05"). У кожному конкретному випадку вказується фактична величина рівня значущості "р" для використовуваного статистичного критерію (а не просто $p < 0,05$ або $p > 0,05$). Крім того, необхідно вказувати конкретні значення отриманих статистичних критеріїв (наприклад, критерія χ^2 ; число ступенів свободи $df=2$, $p=0,0001$). Середні величини не варто наводити точніше, ніж на один десятковий знак у порівнянні з вихідними даними, середньоквадратичне відхилення і похибку середнього - ще на один знак точніше. Якщо аналіз даних проводиться з використанням статистичного пакета програм - необхідно вказати назву цього пакета і його версію.

6. Стаття може бути проілюстрована таблицями, рисунками, графіками, схемами, діаграмами, фотографіями мікропрепаратів. Рисунки не повинні повторювати дані таблиць, або навпаки (або те, або інше). Об'єм графічного матеріалу має бути мінімальним. Ілюстрації необхідно компонувати в тексті статті або подавати в двох екземплярах на окремому листі й окремому файлі на дисківі. Таблиці повинні мати вертикальну орієнтацію і створюватися за допомогою "мастера таблиць" (опція "Таблиця - вставити таблицю" редактора Word). Таблиця повинна мати заголовок і номер (якщо їх 2 й більше). Формули повинні бути у вигляді тексту, а не зображення. Мікрофотографії надписуються тільки на другому екземплярі, на звороті фотографії, м'яким олівцем. Проставляється номер рисунка, прізвище автора, назва статті, верх і низ мікрофото.

7. Текст статті і всі матеріали, які до неї належать, повинні бути ретельно відредаговані і вивірені авторами. Усі цитати, таблиці, ілюстрації, формули, відомості про дози повинні бути завізовані авторами на полях.

8. Підписи до рисунків друкуються під ними. Спочатку дається загальний підпис до рисунка, а потім - розшифровка цифрових та літерних позначень. У підписах до мікрофотографій обов'язково вказувати збільшення, метод фарбування (або імпрегнації). Кількість рисунків не повинна перевищувати 3, дані рисунки не повинні повторювати матеріали таблиць.

9. Показчик літератури (не більше 15 джерел для статті і 50 - для огляду) наводиться в алфавітному списку. Не допускаються посилання на неопубліковані роботи. У тексті дається посилання на порядковий номер списку (у квадратних дужках). Для журнальних статей наводяться автори, назва статті, скорочена назва журналу або збірника, рік, том, номер і сторінки; для книг у - автор, назва, місто, рік видання, кількість сторінок. Літературні джерела мають бути "нестарше" 10 років.

10. При вживанні одиниць виміру необхідно користуватися міжнародною системою одиниць - СІ.

Не варто використовувати аббревіатури в назві статті, висновках і резюме. Назви ферментів, тканинних препаратів, буферів суспензованих середовищ і експериментальних методів не скорочуються. Хімічні елементи і прості неорганічні сполуки потрібно позначати хімічними формулами.

Підписавшись під статтею, автор тим самим гарантує що стаття оригінальна і ні вона сама, ні малюнки до неї не були опубліковані в інших журналах.

11. Усі статті, направлені до редакції, проходять редагування, рецензування й експертизу доброякісності статистичного матеріалу. Редакція залишає за собою право скорочувати і корегувати статті не торкаючись їхньої суті. Якщо в процесі підготовки до друку в статті будуть виявлені значні дефекти (технічні або за суттю) вона буде повернута автору на доопрацювання.

Датою надходження статті вважається день отримання редакцією остаточного варіанту тексту.

12. На другому екземплярі роботи мають бути вказані прізвище, ім'я по батькові, посада, науковий ступінь, вчене звання, домашня адреса і контактний телефон автора, який буде підтримувати зв'язок з редакцією. Ця інформація вноситься також у файл.

13. Направлення від установи і заключення експертної комісії обов'язкові.

Зміст		Contents
<i>Колонка редактора</i>	2	<i>Editorial</i>
<i>До уваги авторів</i>	3	<i>For authors</i>
Оригінальні дослідження		Original researches
<i>Авраменко А. А., Шухтіна І. Н.</i>	4	<i>A. A. Avramenko, I. N. Shukhtina</i>
<i>Достоверность тестов по выявлению хеликобактерной инфекции у больных хроническим хеликобактериозом</i>		<i>The Reliability of Tests for Detecting of Helicobacter Pylori Infection in Patients with Chronic Helicobacteriosis</i>
<i>Аляви Б. А., Мухамедова М. М., Исхаков Ш. А., Бабаев М. А.</i>	8	<i>B. A. Alyavi, M. M. Muhamedova, Sh. A. Iskhakov, M. A. Babaev</i>
<i>Влияние бета-адреноблокаторов на ремоделирование миокарда и дисфункцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью</i>		<i>Effect of B-Adrenoblockers on Myocardial Remodeling, Endothelial Dysfunction in Patients with Ischemic Heart Disease and Chronic Heart Failure</i>
<i>Анохіна С.І.</i>	13	<i>S. I. Anokhina</i>
<i>Вивчення змін фібринолізу та протеолізу у плазмі крові статевонезрілих самців щурів за звичайних умов утримання та дії системної гіпобаричної гіпоксії</i>		<i>The Study of Changes in Fybrinolysis and Proteolysis in Blood Plasma of Non-Adult Male Rats under Normal Conditions and Under the Influence of Systemic Hypobaric Hypoxia</i>
<i>Безсмертний Ю. О.</i>	16	<i>Y. A. Bessmertnyi</i>
<i>Проатерогенні дисліпідемії та їх поєднання з гіпергомоцистеїнемією у хворих з хибними суглобами довгих трубчастих кісток</i>		<i>Proatherogenic Dyslipidemia and Their Combination with Hyperhomocysteinemia in Patients with Pseudarthrosis of Long Tubular Bones</i>
<i>Барсуков А.Н., Барсуков Н.П., Шаповалова Е.Ю., Юнси Г.А.</i>	22	<i>A. N. Barsukov, N. P. Barsukov, Ye. Ye. Shapovalova, H. A. Yunsi</i>
<i>Кариометрическая характеристика эпителио-мезенхимных взаимодействий в процессе развития челюстно-лицевого аппарата человека. сообщение 1: зародышевый период онтогенеза</i>		<i>Karyometric Description of Epithelio-mesenchimal Interactions in the Process of the Development of Maxillofacial Apparatus of Man. Report 1. Terminal Period of Ontogenesis</i>
<i>Бекус І. Р.</i>	27	<i>I. R. Bekus</i>
<i>Активність ентеросорбенту «Альгігель» (альгінату натрію) та карнітину при токсичному ураженні печінки</i>		<i>Activity of Enterosorbent "Algigel" (Sodium Alginate) and Carnitine in Case of Toxic Liver Damage</i>

<i>Бойчук Т. М., Ходоровська А. А., Чала К. М., Чернікова Г. М., Єрмоленко С. Б. Морфофункціональні особливості та поляризаційні властивості тканин надниркових залоз інтактних щурів</i>	30	<i>T. M. Boychuk, A. A. Khodorovska, K. M. Chala, G. M. Chernikova, S. B. Yermolenko Morphofunctional Peculiarities and Polarizing Properties of the Suprarenal Gland Tissue of Intact Rats</i>
<i>Бурлака Є. А. Ефектори апоптозу при прогресуванні хронічного гломерулонефриту у дітей</i>	33	<i>Ye. A. Burlaka Apoptotic Effectors in Chronic Glomerulonephritis Progression in Children</i>
<i>Гаєвська В. Ю. Індивідуальне імунологічне прогнозування ризику розвитку пошкодження легень у хворих на системну склеродермію</i>	39	<i>V.Y. Hayevska Individual Immunological Prediction of the Risk of Developing Lung Damage in Patients with Systemic Sclerosis</i>
<i>Галагдіна А. А. Мікробна екологія слизової оболонки ротової порожнини щурів із цукровим діабетом, ускладненим порушенням кровообігу в басейні сонних артерій</i>	44	<i>A.A. Galagdina, S.S. Tkachuk, I. Jo. Sydorчук Microbial Ecology of the Oral Mucosa of Rats with Diabetes Mellitus Complicated by Violation of Blood Circulation in Carotid Artery Basin</i>
<i>Гоженко А.И., Котюжинская С.Г., Пустовойт М.М. Липидтранспортная система и гипертоническая болезнь</i>	48	<i>A. Gozhenko, S. Kotyuzhynskaya, M.M. Pustovoit Lipid Transport System and Hypertension</i>
<i>Горбань Є.М., Утко Н.О., Топольнікова Н.В., Под'яченко О.В. Вплив гіпоксичного тренування на вуглеводний обмін та процеси перекисного окиснення ліпідів в тканинах щурів в ранні терміни після одноразового опромінення</i>	53	<i>E.M. Gorban, N.A. Utko, N.V. Topolnikova, O.V. Podjachenko Effect of Hypoxic Training on Carbohydrate Exchange and Lipid Peroxidation in Tissues of Rats in the Early Period after a Single X-Ray Irradiation</i>
<i>Задорожна Б. В. Клініко-доплерографічні співставлення при кірково-вогнищевому синдромі віддаленого періоду черепно-мозкової травми</i>	56	<i>B.V. Zadorozhna Clinico-Dopplerographic Comparisons in Case of Cortico-Focal Syndrome in A Remote Period of Craniocerebral Injury</i>
<i>Задорожна Б.В. Особливості церебральної гемодинаміки при астеничному синдромі віддаленого періоду черепно-мозкової травми</i>	59	<i>B.V. Zadorozhna Peculiarities of Cerebral Hemodynamics of Asthenic Syndrome in Remote Period of Traumatic Brain Injury</i>

- Зінов'єва М.Л.**
Комбінована дія 7гідроксикумарину та етилового спирту на організм щурів за умов гострої та підгострої інтоксикації
- Каратєєва С. Ю.**
Вплив внутрішньовенної озонотерапії на перебіг ранового процесу у хворих на цукровий діабет
- Коваленко С.В., Дорофєєв А.Е., Ардатська М.Д., Давиденко І.С., Бєсединська О.В., Бєсединський В.І.**
Особливості зміни рівнів коротколанцюгових жирних кислот у калі, харкотинні та слизовій оболонці бронхів хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із синдромом подразненого кишечника
- Ковальова О. М.**
Аналіз зв'язку і/d поліморфізму гена ангіотензин-перетворюючого ферменту з розвитком сепсису та пневмонії у передчасно народжених дітей
- Криницька І. Я., Кліщ І. М., Куліцька М. І.**
Особливості цитокінового профілю крові щурів з модельованим гепатопульмональним синдромом
- Лозинський С. Е.**
Прогностичне значення адекватності маси лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу
- Навчук І.В.**
Визначення зв'язку між показниками захворюваності й смертності від хвороб системи кровообігу в сільського населення
- 62 M. Zinovieva**
A Combined Action of 7-Hydroxicoumarine and Ethyl Alcohol on the Rat Organism under Condition of Acute and Subacute Intoxication
- 68 S.Yu.Karateeva**
Effect of Intravenous Ozonotherapy on Flow Process of Wound Healing in Patients Diabetes Mellitus
- 71 S.V. Kovalenko, A.E. Dorofeyev, M.D. Ardatska, I.S. Davydenko, O.V.Besedynska, V.I. Besedynsky**
Peculiarities of Changes of Short-Chain Fatty Acids Levels in the Feces, Sputum and Bronchial Mucous Membrane in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Irritable Bowel Syndrome
- 77 O.M.Kovalieva**
Analysis of the Associations Between Angiotensin-Converting Enzyme Gene Polymorphism and Development Of Pneumonia and Sepsis in the Preterm Infants
- 82 I.Ya. Krynytska, I. M. Klishch, M. I. Kulitska**
The Features of Blood Serum Cytokine Profile in Rats with Modeled Hepatopulmonary Syndrome
- 87 S. Ye. Lozinsky**
The Prognostic Meaning of the Appropriateness of the Left Ventricular Mass in Patients With Hypertension
- 92 I.V. Navchuk**
Determination of the Connections Between the Morbidity and Mortality Indices from Circulatory Diseases of the Rural Population

<p>Назаренко О. Я. <i>Характеристика стану слизових оболонки шийки матки й піхви за даними кольпоскопії та цитоморфологічного дослідження у хворих з апоплексією яєчника</i></p>	96	<p>O. Ya. Nazarenko <i>Characteristic of the Condition of the Mucous Membranes in the Uterine Neck and Vagina Based on the Findings of Colposcopy and Cytomorphological Investigation in Patients with Ovarian Apoplexy</i></p>
<p>Олійник Е.В. <i>Застосування мелатоніну, вітамінів а і е при проведенні променевої терапії раку шлунка дрібними фракціями</i></p>	101	<p>E.V. Oliynyk <i>The Use of Melatonin, Vitamins A and E in Patients with Stomach Cancer Undergoing Radiation Therapy with Small Fractions</i></p>
<p>Пацкань Л.О., Кліщ І.М. <i>метаболічні порушення у тварин за умов гострого отруєння парацетамолом на тлі нітритної інтоксикації та їх корекції тіотриазоліном</i></p>	105	<p>L.A Patskan, I.M. Klishch <i>Metabolic Disorders in Animals under Acute Paracetamol Poisoning on the Background of Nitrite Intoxication and Their Correction Thiotriazoline</i></p>
<p>Педаченко Ю. Е., Красиленко Е. П. <i>Двигательные нарушения при стенозе поясничного отдела позвоночного столба у лиц различных возрастных групп</i></p>	110	<p>Yu Pedachenko, O.Krasilenko <i>Movement Disorders as a Symptom of Lumbar Spinal Stenosis in Patients of Different Age Groups</i></p>
<p>Петринич В.В. <i>Вплив свинцю ацетату на стан пероксидного окиснення ліпідів та окисної модифікації білків у крові та печінці в статевозрілих щурів із різним типом ацетилювання</i></p>	115	<p>V.V.Petrynych <i>The Effect of Lead Acetate on the State of Lipid Peroxidation and Oxidative Modification of Proteins in the Blood and Liver of Sexually Mature Rats with A Different Types Of Acetylation</i></p>
<p>Підмурняк О. О. <i>Оцінка якості життя пацієнтів при малоінвазивних урологічних операціях</i></p>	120	<p>A.A.Pidmurniak <i>Assessment of the Quality of Life in Patients in Case of Low-Invasive Urological Operations</i></p>
<p>Преутесей В. В. <i>Зміни окисно – відновної системи крові щурів за умов гострого перитоніту</i></p>	124	<p>V.V. Preutesei <i>Changes of Redox System in Rats' Blood under Conditions of Peritonitis</i></p>
<p>Пулик О. Р., Різак В. М., Дикий Б. В., Цімболинець С. В., Дьордяй Ф. М., Ковач Т. О. <i>Якість життя пацієнтів після перенесеного мозкового інсульту</i></p>	128	<p>A.R.Pulyk, V.M.Rizak, B.V.Dyky, S.V.Tsymbolynets, F.F.Dierdiai, T.O.Kovach <i>Quality of Life of Patients after Cerebral Stroke</i></p>

Сокольник С.В. <i>Ефективність комплексного лікування виразкової хвороби дванадцятипалої кишки в дітей (катамнестичне спостереження)</i>	134	<i>S. V. Sokolnyk Efficiency of a Multimodality Treatment of Duodenal Ulcer in Children (A Catamnestic Observation)</i>
Ткачук С.С., Гавалешко В.П. <i>Субмікроскопічна характеристика структурних компонентів нирки щурів з експериментальним цукровим діабетом, ускладненим неповною глобальною ішемією-реперфузією головного мозку</i>	137	<i>S.S. Tkachuk, V.P. Gavaleshko Submicroscopic Characteristic of Kidney Structural Component in Rats with Experimental Diabetes Mellitus Complicated by Incomplete Global Ischemia-Reperfusion of the Brain</i>
Цуркан С.И., Думбрава В.А. <i>Всегда ли нужна поддерживающая терапия при неспецифическом язвенном колите?</i>	143	<i>S.I.Turcan, V.T.Dumbrava Is Supportive Therapy Always Necessary in Ulcerative Colitis?</i>
Шідловський В. О., Чорномидз А. В. <i>Тонус судин мікроциркуляторного русла у хворих на гострий панкреатит</i>	147	<i>V. A. Shidlovsky, A. V. Chornomydz Vascular Tone of the Microcirculatory Bed in Patients with Acute Pancreatitis</i>
Наукові огляди		<i>Scientific reviews</i>
Бойчук Т. М., Андрійчук Н. Й., Власик Л. І. <i>До проблеми оцінки токсичності наночастинок срібла</i>	151	<i>T.M. Boichuk, N. Jo. Andriuchuk, L. I. Vlasyk To an Evaluation of Toxicity of Silver Nanoparticles</i>
Гурський О.С. <i>Тактика ведення пологів у пацієнток, хворих на туберкульоз легень</i>	158	<i>O.S. Gursky Tactics Of Labor Management In Women With Pulmonary Tuberculosis</i>
Сенютович Р. В., Іващук О. І., Гонца А. О., Унгурян В. П., Чорний О. В. <i>Хроноterapia раку</i>	161	<i>R.V.Seniutovich, O.I.Ivashchuk, A.O.Gontsa, W.P.Ungurian, O.W.Chorny Cancer Chronotherapy</i>
Практичному лікарю		<i>For practician</i>
Богачик Н.А., Сидорчук А.С., Венгловська Я.В., Казакова С.Г. <i>Хронічна мігруюча еритема на Буковині: випадки з практики клініцисту на замітку</i>	165	<i>N.A. Bogachik, A.S. Sydorчук, Ya.V. Venglovs'ka, S.G. Kazakova Chronic Migratory Erythema on the Bukovina: Cases from the Practice on to Clinician Note</i>

<i>VI конгрес наукового товариства патофізіологів України з міжнародною участю «Від експериментальних досліджень до клінічної патофізіології» (Крим, Сімферополь-Місхор, 3-5 жовтня 2012 року)</i>	167	<i>VI Congress of The Scientific Society of pathophysiology Ukraine with International Participation "From experimental Studies to Clinical Pathophysiology" (Crimea, Simferopol-Mishor, 3-5 October 2012)</i>
<i>Анотації наукових статей</i>	169	<i>Abstracts Of Scientific Papers</i>
<i>Інтернет-новини</i>		<i>Internet-news</i>
<i>За редакцією Дейнеки С.Є., Дейнеки Л.Л. INTERNET-НОВИНИ КЛІНІЧНОЇ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ. ЧАСТИНА XXXVIII.</i>	177	<i>S.Ye. Dejneka, L.L. Dejneka INTERNET NEWS OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL PATHOLOGY. PART XXXVIII</i>
<i>Єдині вимоги до оформлення статей</i>	180	<i>The requirements for contributors</i>