

Міністерство охорони здоров'я України

Клінічна та  
експериментальна  
ПАТОЛОГІЯ



Том IX, №2 (32), 2010

---

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

**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. І. Денисенко

д. мед. н., проф. Ю. М. Нечитайло

д. біол. н., проф. С. С. Руденко

**Редакційна колегія:**

Власик Л. І.

Денисенко О. І.

Іващук О. І.

Колоскова О. К.

Коновчук В. М.

Костишин С. С.

Марченко М. М.

Мецишен І. Ф.

Нечитайло Ю. М.

Пашковський В. М.

Пішак О. В.

Руденко С. С.

Сорокман Т. В.

---

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

Тел./факс: (0372) 553754. E-mail: [vfmyslickij@rambler.ru](mailto:vfmyslickij@rambler.ru) <http://www.bsmu.edu.ua/KEP>

## РЕДАКЦІЙНА РАДА

Березнякова А. І. (Харків)  
Братусь В. В. (Київ)  
Донченко Г. В. (Київ)  
Калита М. Я. (Київ)  
Казимірко Н.К. (Луганськ)  
Клименко М. О. (Харків)  
Ковальчук Л. Я. (Тернопіль)

Колесник Ю. М. (Запоріжжя)  
Мойбенко О. О. (Київ)  
Резніков О. Г. (Київ)  
Сагач В. Ф. (Київ)  
Чоп'як В. В. (Львів)  
Шидловський В. О. (Тернопіль)  
Шумаков В. О. (Київ)

---

**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 № 10 від 27.05.2010 р.)

Матеріали друкуються українською, російською та англійською мовами  
Рукописи рецензуються. Редколегія залишає за собою право редагування.  
Передрук можливий за письмової згоди редколегії.

Комп'ютерний набір і верстка –  
А. В. Череватенко  
Наукове редагування – редакції  
Редагування англійського тексту – Г. М. Лапи  
Коректор – О. Р. Сенчик

ISSN 1727-4338

©Клінічна та експериментальна патологія  
(Клін. та експерим. патол.), 2010

© Clinical and experimental pathology  
(Clin. and experim. pathol.), 2010  
Founded in 2002  
Publishing four issues a year



## Шановні автори наукового часопису “Клінічна та експериментальна патологія”!

У жовтні 2009 року, на засіданні президії ВАК України, була прийнята постанова (41-05/4 від 14.10.2009 року), про перереєстрацію журналу “Клінічна та експериментальна патологія”, з правом опублікування основних результатів докторських та кандидатських дисертацій із медицини та біології.

Упродовж дев’яти років редколегія журналу докладала немало зусиль для того, щоб він став авторитетним, цікавим, шанованим науковим виданням і завоював довіру й повагу науковців не тільки нашої країни, а й зарубіжжя.

Позитивні зміни, що намітилися в державі й у профільних міністерствах, вселяють добрі надії й оптимізм, водночас висуваючи нові вимоги до професорсько-викладацького складу вищих навчальних закладів та наукових співробітників НДУ.

Редакційна колегія часопису звертає увагу дописувачів на необхідність збільшення публікацій англійською мовою, ширшого цитування друкованих робіт, винаходів та патентів членів нашого колективу.

Необхідно більш ретельно проводити статистичне опрацювання цифрового матеріалу експериментальних даних. Недостатня увага до цього питання призводить до запізнення публікації або унеможлиблює її.

Є обов’язковим дотримання положень “Загальних етичних принципів експериментів на тваринах”, ухвалених Першим Національним Конгресом із біоетики (Київ, 2000).

Шлях статті від подання до опублікування проходить через низку бар’єрів, першим з яких є рецензування. На жаль, багато шановних професорів-рецензентів, затримують роботи на багато довше п’яти діб, відведених для цього. Це викликає запізнення виходу чергового номера часопису і може унеможливлювати опублікування статті своєчасно. Тому редакційна колегія переконливо просить рецензентів дотримуватися встановленого терміну рецензування, а головне - бути об’єктивним і принциповим у визначенні наукової цінності роботи.

Редколегія зобов’язує авторів, при підготовці матеріалів до друку керуватися національним стандартом видавництва. В оформленні літературного покажчика необхідно строго дотримуватися вимог ВАК України.

Звертаємо увагу претендентів на отримання наукових звань “професор” та “доцент”, що починаючи з № 3 (33), Т. IX, КЕП, буде запроваджено комп’ютерний аналіз “повторюваності” матеріалів, які подаються до опублікування, з наступними організаційними висновками.

Сподіваюся, що сумісними зусиллями авторів та редколегії, ми зможемо й надалі підтримувати високий рейтинг нашого журналу “Клінічна та експериментальна патологія”.

Головний редактор  
професор Т. М. Бойчук

УДК 61:340:616.89-008.441.13:615.212.7:615.9:616.24:616-076:616-091.1/7

**О. В. Беловицкий**Государственное учреждение  
«Крымский государственный медицинский университет им. С. И. Георгиевского»**ГИСТОМОРФОМЕТРИЯ ЛЕГКИХ ТРУПОВ ЛИЦ, ПОГИБШИХ ОТ АЛКОГОЛЬНО-НАРКОТИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИИ****Ключевые слова:** судебно-медицинская экспертиза, алкогольно-наркотическая интоксикация, легкие, морфометрия.**Резюме.** В работе описаны морфологические изменения в легких трупов лиц, погибших от комбинированного острого отравления алкоголем и опиоидами. Выявленные при исследовании ткани легких количественные показатели, являются характерным признаком и диагностическим критерием респираторного дистресс-синдрома взрослых. При помощи гистоморфометрических методов исследования обоснована возможность подтверждения предлагаемой особой нозологической формы – алкогольно-наркотический синдром легочного повреждения (АНСЛП).**Введение**

Болезни внутренних органов, связанные с приемом психоактивных веществ (ПАВ), достаточно широко распространены и имеют большое клинико-социальное значение, так как обуславливают значительное число случаев снижения трудоспособности и инвалидизации больных, а зачастую и развитие фатальных осложнений. На фоне растущего потребления ПАВ врачи судебно-медицинские эксперты все чаще сталкиваются в повседневной практике со случаями смерти, наступившей в результате комбинированного отравления алкоголем и наркотиками. В последние годы появился ряд работ, которые свидетельствуют о том, что одним из первых «органов-мишеней» являются лёгкие [3-6].

Исследования, проведенные нами, показали, что в легочной ткани при воздействии комбинированной алкогольно-опиоидной интоксикации на фоне полиорганной недостаточности развиваются морфологические изменения, которые характерны для респираторного дистресс-синдрома взрослых (РДСВ) [2,7]. Некоторые описанные нами поражения являются весьма банальными и подробно описаны в литературе, однако ряд патологических процессов носил черты несомненной специфичности. Указанные особенности привлекли наше внимание и стимулировали проведение морфометрического исследования легких с тем, чтобы количественно оценить степень острого повреждения легких в условиях сочетанного воздействия этанола и наркотиков. Морфометрия – актуальный, прогрессивный метод исследования, в основе которого лежит измерение структур тканей и дальнейшая обработка полученных данных.

Математические методы не только увеличивают точность описания изучаемых явлений, но и значительно усиливают логику доказательств [1].

**Цель исследования**

Провести гистоморфометрию легких трупов лиц, погибших от комбинированного алкогольно-наркотического отравления.

**Материал и методы**

Нами проведено судебно-медицинское исследование 12 трупов лиц в возрасте 20-35 лет (10 мужчин и 2 женщины), погибших от комбинированной алкогольно-опиоидной интоксикации. Набор материала производился на базе отдела экспертизы трупов Крымского республиканского учреждения «Бюро судебно-медицинской экспертизы» (начальник – Морозов И.С.). Во всех наблюдениях при судебно-токсикологическом исследовании выявлено наличие в тканях и биологических жидкостях трупов этанола, концентрация которого в крови и моче соответствовала средней и тяжелой степени алкогольного опьянения применительно к живым лицам, и наркотических веществ из группы опиоидов (морфина, героина, кодеина). Кроме того, диагноз «хроническая наркотическая интоксикация» был подтвержден данными катанеза и наличием следов множественных инъекций различной давности.

Контрольную группу составили 10 трупов лиц, у которых алкоголь и другие психоактивные вещества не определялись общепринятыми методами, отсутствовали вероятный алкогольно-наркогенный катанез, наличие заболеваний

**Гистоморфометрические показатели легких трупов лиц погибших от алкогольно-наркотической интоксикации**

Толщина межальвеолярных перегородок (мкм)	Контроль	7,18±0,88
	Истончение при интоксикации	4,9±0,3*
	Утолщение при интоксикации	28,5±2,7*
Диаметры альвеол (мкм)	Контроль	234±15,3
	Уменьшение при интоксикации	109±9,7*
	Увеличение при интоксикации	445±37,5*
Диаметр просвета альвеолярных ходов (мкм)	Контроль	261,4±18,7
	Увеличение при интоксикации	792±51,1*

**Примечание.** \* -  $p < 0,05$

ЦНС, сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а причиной смерти явились механические повреждения, исключая черепно-мозговые травмы.

Вскрытия трупов производили в первые 24 часа после наступления смерти. Макроскопическое исследование проводили на основании общепринятых секционных методик. Для микроскопии изымались кусочки ткани не менее пяти из каждого лёгкого. Кусочки органов размерами не более 1x1x1 см фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина и далее подвергали стандартной парафиновой проводке. Приготовленные парафиновые срезы толщиной 5-7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизону, по методу Перлса. Препараты изучали с помощью светового микроскопа «Olympus CX-31», и цифровой фотокамеры «Olympus C5050 ZOOM». С помощью компьютерной программы «Image-Pro Plus Version 4.5» проводили морфометрию.

В парафиновых гистологических препаратах легких, окрашенных гематоксилином и эозином, производился количественный подсчет в одном условном стандартизованном поле зрения микроскопа толщины межальвеолярных перегородок, диаметра альвеол и просвета альвеолярных ходов, а также оценивался качественный анализ их патологических изменений. Во избежание ошибок все этапы обработки гистологического материала были строго унифицированы.

Статистическая обработка цифровых данных результатов исследования проводилась с использованием общепринятых методов вариационной статистики. Вычисления проводили при помощи лицензионных программ статистического анализа.

Изучены и обобщены данные, касающиеся морфологии алкогольно-наркотических интоксикаций и синдрома острого повреждения легких. Всего 14 отечественных и 36 зарубежных источников.

### Обсуждение результатов исследования

В предыдущих работах нами освещены данные макроскопического и гистологического исследования легких человека, которые позволили выявить общие закономерности и особенности изменений в легких в условиях комбинированной алкогольно-опиоидной интоксикации.

Морфологические изменения в легких отмечены во всех случаях интоксикации. При макроскопическом исследовании выявлялся массивный отек – при разрезе с ножа стекла обильная пенястая розовая жидкость. Нередко отмечалось наличие кровоизлияний различной формы и размеров в ткань легких и субплеврально. На светооптическом уровне выявлен острый внутриаальвеолярный и интерстициальный отек легких с выраженными расстройствами микроциркуляции и формированием гиалиновых мембран. Как характерные явления встречались геморрагическая инфильтрация межальвеолярных перегородок, фибриновые тромбы, очаги дис- и ателектазов, чередующиеся с острой неравномерно выраженной эмфиземой с разрывами межальвеолярных перегородок. Часто обнаруживались признаки давних кровоизлияний в виде скоплений гемосидерофагов внутри альвеол. В просветах альвеол выявлялись обрывки мембранных структур, эритроциты, фибрин, десквамированные альвеолоциты, скопления альвеолярных макрофагов, лейкоциты.

Полученные нами гистоморфометрические показатели представлены в таблице.

Выявленные нами при исследовании ткани легких количественные показатели, совпадают с данными, опубликованными разными авторами [7,8], и являются характерным признаком и диагностическим критерием респираторного дистресс-синдрома взрослых. Кроме того, основные макроскопические, микроскопические и субмик-

роскопические характеристики лёгких, описанные нами при алкогольно-опиоидной интоксикации, сходны с таковыми при РДВС, что дает возможность подтвердить обоснованность предлагаемой нами особой нозологической формы – алкогольно-наркотического синдрома легочного повреждения (АНСЛП).

### Вывод

Выявленные при исследовании легких гистоморфометрические показатели могут служить одним из критериев диагностики смерти от острого алкогольно-наркотического отравления.

### Перспективы дальнейших исследований

В данном направлении - провести клинико-морфологические корреляции комбинированной алкогольно-наркотической интоксикации и изменений в легких, что может быть основой для разработки методов прогнозирования и коррекции нарушения функций легких при действии подобных токсикантов.

**Литература.** 1. *Автандилов Г.Г.* /Г.Г. Автандилов. - Медицинская морфометрия. Руководство. - М.: Медицина, 1990. - 384 с. 2. *Біловицький О.В.* Аналіз випадків смертельних отруєнь психоактивними речовинами в автономній Республіці Крим / О.В. Біловицький //Укр. суд.-мед. вісник. - 2006. - №19(1). - 23-25. 3. *Бондаренко В.В.* Определение диагностической ценности признаков отравления алкоголем /В.В. Бондаренко // В сб. «Актуальні питання та перспективи розвитку судової медицини та криміналістики». Мат. наук-практ. конф. судових медиків та криміналістів. - Харків. - 2005. - С.81-83. 4. *Богомолова И.Н.* Перспективы исследования наркотических интоксикаций морфологическими методами / И.Н. Богомолова, Д.Ю. Шпехт //Матер. Всерос. науч. практ. конф. «Акт.вопросы судебной медицины и экспертной практики на современном этапе»- Москва: РИО ФГУ «РЦСМЭ Росздрава»- 2006. - с.141-143. 5. *Морфологическая* диагностика наркотических интоксикаций в судебной медицине / Под ред. Ю.И. Пиголкина. - М.: Медицина, 2004. - 304 с. 6. *Пиголкин Ю.И.* Дифференциальная диагностика острых отравлений наркотиками и алкоголем /Ю.И. Пиголкин, Д.В. Богомолов, И.Н. Богомолова // Судебно-мед. экспертиза. - 2003. - Т. 46. - №6. - С.37- 43. 7. *Пиголкин Ю.И.* Морфологический анализ сос-

тояния сердца и легких в различные сроки после наступления смерти по данным морфометрии /Ю.И. Пиголкин, А.А. Коровин, Д.В. Богомолов // Труды Всероссийской конф. "Совр. вопр. Судебно-медицинской и экспертной практики. - Ижевск: "Экспертиза". - 1998. - Вып. 10. - С. 264-266. 8. *Спирин А.В.* Острый респираторный дистресс-синдром: история, дефиниции, патологическая анатомия, морфологическая семиотика (обзор литературы и собственные данные) /А. В. Спирин, Л. М. Гринберг // Уральский мед. ж. - 2009. - № 4. - С. 5-12.

### ГІСТОМОРФОМЕТРІЯ ЛЕГЕНЬ ТРУПІВ ПОМЕРЛИХ ВІД АЛКОГОЛЬНО-НАРКОТИЧНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ

*О. В. Біловицький*

**Резюме.** У роботі описані морфологічні зміни в легенях трупів осіб, померлих від комбінованого гострого отруєння алкоголем і опіоїдами. Кількісні показники, що виявлені при дослідженні тканини легенів, є характерною ознакою і діагностичним критерієм респіраторного дистрес-синдрома дорослих. За допомогою гистоморфометричних методів дослідження обґрунтована можливість підтвердження пропонуваної особливий нозологічної форми – алкогольно-наркотичний синдром легеневого пошкодження (АНСЛП).

**Ключові слова:** судово-медична експертиза, алкогольно-наркотична інтоксикація, легені, морфометрія.

### PULMONARY HISTOMORPHOMETRY OF THE CORPSES OF PERSONS PERISHED OF ALCOHOL-NARCOTIC INTOXICATION

*О. V. Belovitsky*

**Abstract.** The author describes morphological changes in lungs of the corpses of persons perished of due to a combined acute poisoning with alcohol and opioids. Quantitative indices revealed when investigating pulmonary tissue are a characteristic feature and a diagnostic criterion of the adult respiratory distress syndrome. A possibility of corroborating the suggested peculiar nosologic form as alcoholic-narcotic syndrome of the lung injury (ANSLI) has been substantiated by means of histomorphometric method of research.

**Key words:** forensic medical examination, alcoholic-narcotic intoxication, lungs, morphometry.

**State Institution S. I. Heorgiyevsky Crimea State Medical University (Simferopol)**

*Clin. and experim. pathol. - 2010. - Vol.9, №2 (32).-P.2-4.*

*Надійшла до редакції 25.05.2010*

*Рецензент – д.мед.н. В. Т. Бачинський*

*© О. В. Беловицький, 2010*

УДК 616-071:616.9,616.61

*А. И. Гоженко  
О. П. Горобець  
В. С. Гойдык  
Б. А. Насибуллин*

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИКО- ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ СПИДОМ БЕЗ И С СОПУТСТВУЮЩИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ

ГП « Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта Министерства здравоохранения Украины », Одесский областной Центр по профилактике и борьбе со СПИДом, г.Одесса, Украина

**Ключевые слова:** СПИД, пиелонефрит, мочевого синдром, морфологическая картина почек.

**Резюме.** Изучали и проводили сравнительную клинико-лабораторную и морфологическую характеристику почек у 119 больных СПИДом без и с наличием сопутствующего диагноза пиелонефрита. Гистологические исследования почек проводились у 53 умерших больных СПИДом с пиелонефритом. Полученные данные свидетельствуют о том, что нарушение функций почек наблюдается в большинстве случаев у больных СПИДом, а особенностью течения заболеваний почек является их стертное клиническое течение.

### Введение

Проблема ВИЧ-инфекции/СПИДа по-прежнему остается актуальной для всей мировой общественности [5, 8, 11, 12]. В настоящее время в мире зарегистрировано более 30 млн. человек с ВИЧ-инфекцией [10]. За последние 5 лет количество случаев ВИЧ-инфекции в Украине возросло в 20 раз [1].

Известно, что ВИЧ-инфекция развивается в результате инфицирования вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), вызывая состояние угнетения иммунитета, что в свою очередь приводит к появлению у больного заболеваний, вызванных условно-патогенными микроорганизмами [7]. Между тем, отечественные иммунологи отмечают снижение показателей иммунитета у жителей ряда регионов Украины, что способствует увеличению количества больных с хроническими воспалительными заболеваниями, в том числе мочеполовой системы [4]. В структуре нефрологических заболеваний хронические инфекции мочеполовой системы являются многочисленной группой и занимают второе – третье место среди инфекций организма [3].

### Цель исследования

Изучение и сравнительная клинико-лабораторная и морфологическая характеристика почек у больных СПИДом без и с наличием сопутствующего пиелонефрита.

### Материал и методы

Объектом нашего исследования послужили 119 больных находившихся на стационарном ле-

чении в Одесском областном Центре по профилактике и борьбе со СПИДом. При анализе материала учитывали клинический диагноз, клиническую стадию ВИЧ-инфекции, данные иммунологических исследований, инструментальные и лабораторные методы обследования, изучение функционального состояния почек. Оценивали показатели мочевого синдрома, уровень протеинурии и степень тяжести анемии. Рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Кокрофта-Голта. Все больные получали базовую терапию и симптоматическое лечение в зависимости от сопутствующей патологии. Морфологические исследования почек проведены на материале, полученном от 53 умерших больных СПИДом и 7 больных (группа сравнения), у которых ВИЧ/СПИД не был выявлен, но сопутствующим заболеванием был пиелонефрит. Оценивали изменения в корковом и мозговом веществе почек.

### Обсуждение результатов исследования

Согласно классификации ВОЗ по клиническим стадиям ВИЧ-инфекции из 119 больных в III стадии было 5 человек, что составило 4,2% и в IV стадии – 114 (95,8%) больных. С сопутствующим диагнозом пиелонефрит было 98 человек (82,35%), а без - 21(17,65%) больной. Из всех исследуемых больных умерло 53 человека (44,54%).

Мочевой синдром у больных СПИДом с диагнозом пиелонефрит имеет следующую характеристику: протеинурия выявлена у 77 больных (78,57%), цилиндрурия у 59 (60,2%), лейкоциту-

рия - 49 (50%), эритроцитурия - 38 человек (37,78%).

Анализируя мочевой синдром в группе больных СПИДом без сопутствующего пиелонефрита мы отметили: протеинурия определяется у 11 человек, что составляет 52,38 %, цилиндрурия, лейкоцитурия и эритроцитурия - по 7 больных (33,33%).

Исследуя группу умерших больных СПИДом с диагнозом пиелонефрит было 47 человек (88,68%), без - 6 (11,32%) больных.

При оценке мочевого синдрома у умерших больных с пиелонефритом установили: протеинурия - 38 человек (80,85%), цилиндрурия - 32 (68,09%), лейкоцитурия - 25 больных (53,19%) и эритроцитурия у 16 (34,04%).

Мочевой синдром у умерших больных без диагноза пиелонефрит был следующим: протеинурия обнаружена у 5 больных (83,33%), цилиндрурия у 3 (50,%), лейкоцитурия - 2 (33,33%), эритроцитурия - 4 человека (66,66%).

Уровень протеинурии в общей группе больных СПИДом имеет следующие показатели: 0,029 г/л - 1 человек, 0,033 г/л - 9 чел., 0,066 г/л - 14 чел., 0,099 г/л - 12 чел., 0,132 г/л - 12 чел., 0,165 г/л - 7 чел., 0,198 г/л - 3 чел., 0,221 г/л - 1 чел., 0,33 г/л - 7 чел., 0,495 г/л - 2 чел., 0,66 г/л - 4 чел., 0,99 г/л - 3 чел., 1,066 г/л - 1 человек и 2,64 г/л - 1 больной.

Характеризуя группу больных с протеинурией выше 0,495 г/л, рассчитали скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Кокрофта-Голта и в соответствии с классификацией по стадиям хронической болезни почек сгруппировали полученные данные (табл.).

Также рассчитали средний показатель плотности мочи у больных СПИДом с и без сопутствующего пиелонефрита. У пациентов с пиелонефритом она составила  $1016,96 \pm 0,85$ , а без -  $1011,67 \pm 1,36$  ( $p < 0,05$ ).

Средние показатели артериального давления в группе больных с пиелонефритом имеют следующую характеристику:  $СД = 117,94 \pm 0,85$ ,  $ДД = 75,1 \pm 0,57$ .

Среднее значение у пациентов без пиелонефрита:  $СД = 118,89 \pm 2,02$  и  $ДД = 76,67 \pm 1,5$ .

Кроме того, у 66 больных (69,5 %) с сопутствующим пиелонефритом диагностирована анемия, которую подразделили по степени тяжести на: легкая степень анемии - 24 человека (25,26 %), анемия средней тяжести - 20 (21,05 %) и тяжелая анемия - 22 (23,16 %) больных. Средний показатель гемоглобина крови составил  $93,26 \pm 3,06$  г/л.

Рассматривая группу больных СПИДом без наличия пиелонефрита установили, что анемия определялась у 11 больных (52,4 %), которую так же разделили по степени тяжести на: легкая степень анемии - 7 человек (33,33 %), анемия средней тяжести - 2 (9,5 %) и тяжелая анемия - 2 (9,5 %) больных. Средний показатель гемоглобина крови составил  $108,57 \pm 6,58$  г/л.

Согласно с данными патологоанатомического исследования почек у больных СПИДом с наличием сопутствующего диагноза пиелонефрит и без него установили, что особенностью структурных нарушений в почках у больных СПИДом с пиелонефритом является их дистрофически-атрофический характер с преимущественным поражением эпителия проксимальных канальцев и отсутствием лимфоцитарной инфильтрации коркового вещества почки, как классического признака пиелонефрита.

Анализируя результаты нашей работы, мы отметили, что нарушение функций почек наблюдается у большинства пациентов, что совпадает с ранее полученными нами данными [2, 6, 9]. Причем, у 82 % они верифицируются клиническим диагнозом пиелонефрит. Однако, независимо от степени поражения функций почек, наблюдалось одинаковое течение клинической картины у больных СПИДом. Особенностью является то, что степень нарушения не имеет четкой характеристики проявления. У части больных поражения почек не диагностируются клинически, а обнаруживаются лишь при лабораторных исследованиях, что приводит, в дальнейшем, к формированию явлений почечной недостаточности без клинической верификации. При проведении морфологического исследования ткани почек у умерших больных СПИДом, с сопутствующим пиелонефритом, отмечаем диффузные, глубокие структурные изменения элементов коркового и мозгового вещества.

## Выводы

1. Нарушение функций почек наблюдается в большинстве случаев у больных СПИДом.

Таблица

Стадии хронической болезни почек у больных СПИДом

Стадия хронической болезни почек	Скорость клубочковой фильтрации, мл/(мин $\times$ 1,73 м <sup>2</sup> )	Общее число больных, %	Количество умерших больных, %
I	>90	2 (20%)	1 (50 %)
II	60 - 89	4 (40%)	1 (25 %)
III	30 - 59	2 (20%)	2 (100 %)
IV	15 - 29	2 (20 %)	2 (100 %)



2. Особенностью течения заболеваний почек является их стертое клиническое течение.

3. Необходим строго обязательный контроль протеинурии и общего анализа мочи в динамике, поскольку длительность протеинурии более 3х месяцев ведет к развитию хронической почечной болезни у больных как с наличием диагноза пиелонефрита, так и без него.

4. Нужно проводить повторное ультразвуковое исследование почек с целью контроля их состояния. Вместе с тем, у больных СПИДом важно учитывать и включать в схему основного лечения и нефропротекторную терапию.

### Перспективы дальнейших исследований

Все вышесказанное свидетельствует о том, что необходимы дальнейшие исследования патологии почек у больных СПИДом, которые будут направлены на изучение состояния функционального почечного резерва с учетом проводимого лечения.

**Литература.** 1. Бочкова Л.В. Развитие эпидемии ВЛ-инфекции/СНІДу в Одеській області. / Л.В.Бочкова, А.В.Немцов // Инфекционный контроль. -2007.-№ 4.-С3-10. 2. Гоженко А.І. Піелонефрит у ВІЛ-інфікованих хворих у стадії СНІду / А.І.Гоженко, О.П.Горобець, В.С.Гойдик [та ін.] // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. -2008.-№1-2(11).-С.233-236. 3. Дріаньська В.Є. Стан імунітету у хворих н хронічні інфекції сечової системи / В.Є.Дріаньська, Г.Г.Драннік, Н.М.Степанова [та ін.] // Український журнал нефрології та діалізу. - 2007.-№ 14(2).- С.13-17. 4. Павлюк С.О. Патогенетичне взаємовідношення вірусної і бактеріальної інфекції нирок / С.О.Павлюк // Урологія. - 2006.-№ 8(1).-С.35-39. 5. Белозеров Э.С., Змушко Э.И. ВИЧ-инфекция. – 2-е изд. – СПб: Питер, 2003.- 368с. 6. Гоженко А.И. Мочевой синдром у ВИЧ-инфікованих больных в стадий СПИДа / А.І.Гоженко, О.П.Горобець, В.С.Гойдик [и др.] // Нефрология. - 2008.-№ 12(4).-С.54-58. 7. Голиусова М.Д. Эффективность и безопасность антеретровирусной терапии / М.Д.Голиусова, Л.А.Иванова, Д.С.Коннов [и др.] // Инфекционные болезни. - 2007.-№5(2).-С.20-24. 8. Лобзин Ю.В., Жданов К.В., Пастушенков В.Л. ВИЧ-инфекция: Клиника, диагностика, лечение. – СПб: Фолиант, 2003.- 144с. 9. Насибуллин Б.А. Особенности структурных изменений в корковом веществе почек у больных СПИДом при сопутствующем пиелонефрите / Б.А.Насибуллин, А.И.Гоженко, О.П.Горобець [и др.] // Вісник морфології. -2009.-№ 15(1).-С.47-50. 10. AIDS

Epidemic Update: December 2006 /- UNAIDS/00/44R-WHO/ Geneva 2006; 23. 11. Aral S.O., Padian N.S., Holmes K.K. Advances in multilevel approaches to understanding the epidemiology and prevention of sexually transmitted infections and HIV: an overview / S.O.Aral, N.S.Padian, K.K.Holmes // J. Infect Dis. - 2005.-№191(1).-P.1-6. 12. Sexually transmitted infections/HIV/AIDS programme. WHO/Europe survey on HIV/AIDS and antiretroviral therapy: 31 December 2006. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe; 2007

### ПОРІВНЯЛЬНА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ХАРАКТЕРИСТИКА НИРОК У ХВОРИХ СНІДОМ БЕЗ І З СУПУТНИМ ПІЕЛОНЕФРИТОМ

*А. І. Гоженко, О. П. Горобець,  
В. С. Гойдик, Б. А. Насибуллін*

**Резюме.** Вивчали і проводили порівняльну клініко-лабораторну і морфологічну характеристику нирок у 119 хворих СНІДОМ без і з наявністю супутнього діагнозу піелонефриту. Гістологічні дослідження нирок проводилися у 53 померлих хворих СНІДОМ з піелонефритом. Отримані дані свідчать про те, що порушення функцій нирок спостерігається в більшості випадків у хворих СНІДОМ, а особливістю перебігу захворювань нирок є їх стерта клінічна течія.

**Ключові слова:** СНІД, піелонефрит, сечовий синдром, морфологічна картина нирок.

### COMPARATIVE CLINICAL AND LABORATORIAL DESCRIPTION OF KIDNEY AT PATIENTS BY AIDS WITHOUT AND WITH CONCOMITANT PYELONEPHRITIS

*A. I. Gozhenko, O. P. Gorobets,  
V. S. Goydyk, B. A. Nasibullin*

**Abstract.** Studied and conducted comparative clinical laboratory and morphological description of kidney at 119 patients by AIDS without and with the presence of concomitant diagnosis of pyelonephritis. Histological researches kidney were conducted for 53 dyings patients AIDS with a pyelonephritis. Findings testify that violation of functions kidney is observed in most cases at patients by AIDS and the feature of flow of diseases kidney is their effaced clinical flow.

**Key words:** AIDS, pyelonephritis, urinary syndrome, morphological picture of kidney.

### SE «Ukrainian scientific-research institute of transport medicine, Odessa Regional Center of the prophylactic and struggle against AIDS

*Clin. and experim. pathol. - 2010. - Vol.9, №2 (32).-P.5-7.*

*Надійшла до редакції 25.05.2010*

*Рецензент – проф. Ю. Є. Роговий*

*© А. І. Гоженко, О. П. Горобець, В. С. Гойдик, Б. А. Насибуллін, 2010*

УДК 616.345-008.87:612.017.2-019

**В. Б. Дриндак**Буковинський державний медичний  
університет, м. Чернівці**СЕЗОННА ДИНАМІКА БІОЛОГІЧНИХ  
РИТМІВ МІКРОБІОТИ ВМІСТУ  
ПОРОЖНИНИ ТОВСТОЇ КИШКИ  
ІНТАКТНИХ БІЛИХ ЩУРІВ****Ключові слова:** нормальна мікрофлора, товста кишка, сезонні біоритми.**Резюме.** На основі біоритмологічного методу дослідили сезонну динаміку біологічних ритмів мікробіоти вмісту порожнини товстої кишки інтактних білих щурів. Вставлено, що популяційний рівень мікробіоти товстої кишки підпорядковується сезонній динаміці біологічних ритмів, позитивною є мікрофлора вмісту порожнини товстої кишки зимою, у той час як порушення мікробіоти виявлено весною та літом.**Вступ**

Практично всі патологічні процеси в організмі людини та тварин супроводжуються порушеннями і дезорганізацією біологічних ритмів нормальних фізіологічних функцій, що асоціюється з дисинхронозом [2]. Знання стану сезонної організації біологічної системи в нормі та при десинхронозі є ключовим моментом у пошуках шляхів та методів цілеспрямованої корекції дисрегуляторних порушень у цих системах (Баркова Є.Н., 1991). Сезонна організація біологічної системи, згідно сучасних уявлень, створює сукупність біологічних ритмів, узгоджених у часі між собою і для системи мікробіоценозу кишечника. Мікробіоценоз (мікробіота) розглядається як сукупність мікроорганізмів, які займають багаточисельні біологічні ніші на шкірі і слизових оболонках всіх умовно відкритих порожнинах макроорганізму. Нормальна мікробіота включає десятки і сотні різноманітних таксонів, а їх загальна чисельність перевищує 10<sup>13</sup> клітин. Мікроорганізми, що складають нормальну мікробіоту, знаходяться між собою у різноманітних взаємовідносинах (нейтралізму, конкуренції, мутуалізму, синергізму, коменсалізму, паразитизму та ін.) [7]. Недостача або надлишок того чи іншого субстрату або метаболіту, а також як і зміна якісного або кількісного складу мікроорганізмів у відповідному біотопі служать сигналом для адаптивних або незворотніх змін у відповідній ланці мікроекологічної системи.

Багаторічні дослідження взаємовідношень макроорганізму та його нормальної мікробіоти переконливо показують, що остання бере активну участь у морфогенезі і функціях різних систем макроорганізму (імунної, ендокринної, серцево-

судинної, водно-солевого обміні та ін.), за рахунок продукції різноманітних ферментів, ендотоксинів, інших біологічно активних речовин та сполук мікробіологічної трансформації. Зміни якісного та кількісного складу мікробіоти призводять до формування дисбактеріозу (дисбіозу) будь-якого біотопу [4]. Найбільш складним біотопом організму людини та тварини є мікробіота порожнини та приєпітеліальної біологічної плівки товстої кишки.

Для визначення найбільш різноманітних термінів проведення профілактики дисбактеріозу кишечника доцільно використовувати біоритмологічний метод.

**Мета дослідження**

Встановити сезонну динаміку біологічних ритмів мікробіоти вмісту порожнини товстої кишки інтактних білих щурів.

**Матеріал і методи**

Якісний та кількісний склад мікробіоти вмісту порожнини товстої кишки вивчено у 55 інтактних білих щурів масою 220 – 250 г. у різні сезони року зимою (15 щурів), весно (15 тварин), літом (10) та восени (15 тварин). Дослідження тварин проводили щомісячно (за виключенням серпня місяця). Досліди проводили з дотриманням положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986) та Постанови національного конгресу з біоетики (Київ, 2001). Порушень морально-етичної норми під час проведення досліджень не виявлено.

У тварин у стерильних умовах після відкриття черевної порожнини забирали кусочки (1-1,5 см) товстої кишки [5]. Із них видавлювали стерильним пінцетом вміст, поставивши на стерильний вощений папір, зважували його на терезах. Вміст розводили у стерильному фізіологічному розчині із розрахунку 1:10-1. Із цієї суміші готували на стерильному розчині хлориду натрію титраційний ряд від 1:102 до 1:1010. Із кожної пробірки титраційного ряду вмісту порожнини товстої кишки відбирали 0,1 мл суміші і здійснювали посів шпателем на сектори, оптимального для кожного таксону мікроорганізму твердого поживного середовища та інкубували аеробні і факультативно анаеробні мікроорганізми в термостаті протягом 24–48 годин при оптимальних температурних режимах. Анаеробні облигатні бактерії вирощували протягом 5-7 діб, інколи до 14 діб у стаціонарному анаеростаті «CO<sub>2</sub> – incubator T - 125» фірми ASSAB (Швеція). Після вказаного терміну культивування на твердих середовищах підраховували однотипні колонії, із них одержували чисті культури, які ідентифікували за морфологічними, тинкторіальними, культуральними, біохімічними властивостями згідно «Определителя бактерий Берджи». Враховуючи те, що на одиницю маси вмісту порожнини товстої кишки мікроорганізми сягають мільйони та мільярди мікробних клітин, для зручності використовували десятковий логарифм кількісного показника (Lg КУО/г) мікробіоти [6].

Одержані цифрові результати досліджень опрацьовані згідно з відомими статистичними методами з використанням критерію Стьюдента. Статистичні розрахунки здійснювали в режимі програмного забезпечення на персональному комп'ютері IBM PC із використанням критерію (t) при нормальному розподіленні величин, що аналізуються. Різницю між порівнювальними величинами вважали вірогідною при P?0,05.

### Обговорення результатів дослідження

Вивчали нормальну мікробіоту порожнини товстої кишки білих щурів, які утримувались у віварії за звичайних світлових режимів дня і ночі у кожному сезоні та місяці протягом 2008 – 2009 рр., використовуючи мікробіологічний метод виділення та ідентифікації провідних таксонів мікробіоти вмісту порожнини товстої кишки встановленнями видового складу мікробіоти інтактних білих щурів залежно від сезону року [1]. Результати встановлення видового складу мікробіоти

вмісту порожнини товстої кишки, індексу їх постійності та частоти зустрічання залежно від сезону року наведені у табл. 1, 1.2, 2 та 2.1.

Одержані та наведені у табл. 1, 1.2, 2 та 2.1. результати встановлення якісного складу мікробіоти порожнини товстої кишки в інтактних тварин засвідчують стабільність виявлення автохтонних облигатних анаеробних біфідобактерій, лактобактерій, бактероїдів, аеробних транзиторних грампозитивних стрептобацил та аеробних факультативних кишкових паличок. Всі анаеробні, аеробні та факультативно анаеробні бактерії постійно, у кожному сезоні року виявляються у 80,0 – 100,0% експериментальних тварин і вони відносяться до константних бактерій вмісту порожнини товстої кишки. Інші мікроорганізми, що наведені у табл. 1, 1.2, 2 та 2.1. відносяться до таких, що зустрічаються нечасто або є випадковим. Саме ці мікроорганізми можливо піддаються впливам сезонних хроноритмів.

Найчастіше виділяються з порожнини товстої кишки весною еубактерії, фузобактерії, протеї [9]. Разом з тим, зимою рідше виявляються фузобактерії та дріжджоподібні гриби роду *Candida*. Літом частіше виділяється із порожнини товстої кишки білих щурів пептокок та рідше фузобактерії. Восени рідко виділяються фузобактерії.

Не виявлені у порожнині товстої кишки експериментальних тварин зимою патогенні (ентеротоксигенні ешерихії) та умовно патогенні (протей і гафнії) ентеробактерії, весною – едвардсіели, літом – едвардсіели, гафнії і дріжджоподібні гриби роду *Candida*, а восени – пептокок, кластридії, гафнії. Перераховані вище мікроорганізми відносяться до умовно патогенних мікроорганізмів. Більш детальну інформацію щодо характеристики про динаміку біологічних ритмів мікробіоти порожнини товстої кишки може дати популяційний рівень кожного таксона [8]. Результати вивчення популяційного рівня, коефіцієнту кількісного домінування та коефіцієнту значущості мікробіоти вмісту порожнини товстої кишки інтактних експериментальних тварин залежно від сезону року наведені у таблиці 3, 3.1, 4 та 4.1.

У зимовий період зростає кількість у вмісті товстої кишки автохтонних облигатних анаеробних найбільш фізіологічно корисних для організму хазяїна біфідобактерій, лактобактерій (P <0,05), а також грампозитивних транзиторних грампозитивних стрептобацил (сінної палички), та зменшується кількість умовно патогенних ентеробактерій (едвардсіел). При цьому патогенні

Таблиця 1

**Видовий склад мікробіоти вмісту порожнини товстої кишки інтактних білих щурів  
залежно від сезону року**

Мікроорганізми	Річні показники (n=55)			Зима (n=55)			Весна (n=55)		
	n	І П	Ч З	n	І П	Ч З	n	І П	Ч З
Анаеробні бактерії									
Біфідобактерії	55	100,0	0,17	15	100,0	0,13	15	100,0	0,13
Лактобактерії	55	100,0	0,17	15	100,0	0,013	15	100,0	0,13
Еубактерії	12	21,2	0,03	2	13,3	0,02	6	40,0 <sup>x</sup>	0,05
Фузобактерії	10	18,2	0,03	1	6,7 <sup>x</sup>	0,01	7	46,7 <sup>x</sup>	0,06
Бактероїди	55	100,0	0,15	15	100,0	0,13	15	100,0	0,13
Превотели	25	45,55	0,09	7	46,7	0,07	6	40,0	0,05
Пептострептококи	17	30,9	0,05	5	33,5	0,05	4	21,6	0,04
Пептокок	4	7,3	0,02	0	-	-	2	13,3	0,02
Клостридії	5	9,1	0,02	2	13,3	0,02	2	13,3	0,02

**Примітка.** «<sup>x</sup>» - результати вірогідні з річними показниками, <sup>x</sup> - <0,05; <sup>xx</sup> - < 0,01, n – кількість виділених штамів, І П – індекс постійності, Ч З – частота зустрічання

Таблиця 1.2

**Видовий склад мікробіоти вмісту порожнини товстої кишки інтактних білих щурів  
залежно від сезону року**

Мікроорганізми	Річні показники (n=55)			Літо (n=55)			Осінь (n=55)		
	n	І П	Ч З	n	І П	Ч З	n	І П	Ч З
Анаеробні бактерії									
Біфідобактерії	55	100,0	0,17	10	100,0	0,16	15	100,0	0,15
Лактобактерії	55	100,0	0,17	10	100,0	0,16	15	100,0	0,15
Еубактерії	12	21,2	0,03	2	20,0	0,02	2	13,3	0,02
Фузобактерії	10	18,2	0,03	1	10,0 <sup>x</sup>	0,02	1	6,7 <sup>x</sup>	0,01
Бактероїди	55	100,0	0,15	10	100,0	0,16	15	100,0	0,15
Превотели	25	45,55	0,09	4	40,0	0,06	8	53,3	0,8
Пептострептококи	17	30,9	0,05	5	50,0	0,08	3	20,0 <sup>x</sup>	0,03
Пептокок	4	7,3	0,02	2	20,0 <sup>x</sup>	0,02	0	-	-
Клостридії	5	9,1	0,02	1	10,0	0,02	0	-	-

**Примітка.** «<sup>x</sup>» - результати вірогідні з річними показниками, <sup>x</sup> - <0,05; <sup>xx</sup> - < 0,01, n – кількість виділених штамів, І П – індекс постійності, Ч З – частота зустрічання

Таблиця 2

**Видовий склад мікробіоти вмісту порожнини товстої кишки інтактних білих щурів  
залежно від сезону року**

Мікроорганізми	Річні показники (n=55)			Зима (n=55)			Весна (n=55)		
	n	І П	Ч З	n	І П	Ч З	n	І П	Ч З
Аеробні та факультативно анаеробні мікроорганізми									
Кишкова паличка	49	89,1	0,13	12	80,0	0,13	15	100,0	0,13
E.coli Nly+	9	13,3	0,02	0	-	-	2	13,3	0,02
Протеї	0,13	23,6	0,04	0	-	-	7	46,7 <sup>x</sup>	0,06
Едвардсіели	5	9,1	0,02	2	13,3	0,02	0	-	-
Гафнії	1	1,88	0,01	0	-	-	1	6,7	0,01
Стрептобацили	51	92,7	0,14	14	93,3	0,14	12	80,0	0,10
Стафілококи	26	47,3	0,07	9	60,0	0,09	9	60,0	0,08
Дріжджоподібні гриби роду Candida	8	14,6	0,03	1	6,7 <sup>x</sup>	0,01	3	20,0	0,03

**Примітка.** «<sup>x</sup>» - результати вірогідні з річними показниками, <sup>x</sup> - <0,05; <sup>xx</sup> - < 0,01, n – кількість виділених штамів, І П – індекс постійності, Ч З – частота зустрічання

Таблиця 2.1

**Видовий склад мікробіоти вмісту порожнини товстої кишки інтактних білих щурів залежно від сезону року**

Мікроорганізми	Річні показники (n=55)			Літо (n=55)			Осінь (n=55)		
	n	І П	Ч З	n	І П	Ч З	n	І П	Ч З
Аеробні та факультативно анаеробні мікроорганізми									
Кишкова паличка	49	89,1	0,13	8	80,0	0,13	14	93,3	0,14
E.coli Nly+	9	13,3	0,02	0	-	-	0	-	-
Протеї	0,13	23,6	0,04	2	20,0	0,02	4	26,7	0,04
Едвардсієли	5	9,1	0,02	0	-	-	3	20,0	0,03
Гафнії	1	1,88	0,01	0	-	-	0	-	-
Стрептобацили	51	92,7	0,14	10	100,0	0,16	15	100,0	0,15
Стафілококи	26	47,3	0,07	3	30,0	0,05	5	33,3	0,05
Дріжджоподібні гриби роду Candida	8	14,6	0,03	0	-	-	4	26,7	0,04

**Примітка.** «<sup>x</sup>» - результати вірогідні з річними показниками, <sup>x</sup> - <0,05; <sup>xx</sup> - < 0,01, n – кількість виділених штамів, ІП – індекс постійності, ЧЗ – частота зустрічання

Таблиця 3

**Популяційний рівень мікробіоти вмісту порожнини товстої кишки інтактних білих щурів залежно від сезону року**

Мікроорганізми	Річні показники (n=55)			Зима (n=55)			Весна (n=55)		
	П Р	ККД	КЗ	П Р	ККД	КЗ	П Р	ККД	КЗ
Анаеробні бактерії									
Біфідобактерії	9,10±0,10	119,6	0,18	9,98±0,15 <sup>x</sup>	129,1	0,21	0,16±0,0,9	119,3	0,16
Лактобактерії	8,09±0,12	107,6	0,16	8,39±0,09 <sup>x</sup>	107,7	0,17	8,59±0,10 <sup>x</sup>	11,8	0,15
Еубактерії	8,61±0,11	31,2	0,03	8,54±0,24	14,6	0,02	8,74±0,08	44,9	0,06
Фузобактерії	7,45±0,11	18,5	0,03	7,30	6,3	0,01	8,29±0,21 <sup>x</sup>	50,51	0,06
Бактероїди	8,89±0,11	118,5	0,18	8,99±0,09	115,4	0,18	9,18±0,08 <sup>x</sup>	119,5	0,16
Превотели	8,89±0,14	50,7	0,08	8,57±0,09	51,4	0,08	8,59±0,17	44,7	0,06
Пептострептококи	8,08±0,12	33,7	0,05	8,01±0,12	34,5	0,05	8,21±0,14	23,1	0,04
Пептокок	8,72±0,13	19,3	0,02	0	-	-	8,75±0,18	15,2	0,02
Клостридії	8,33±0,10	13,4	0,02	8,60±0,10	14,7	0,02	8,60±0,10	14,9	0,02

**Примітка.** «<sup>x</sup>» - результати вірогідні з річними показниками, <sup>x</sup> - <0,05; <sup>xx</sup> - < 0,01, ПР – популяційний рівень, ККД – коефіцієнт кількісного домінування, КЗ – коефіцієнт значущості

Таблиця 3.1

**Популяційний рівень мікробіоти вмісту порожнини товстої кишки інтактних білих щурів залежно від сезону року**

Мікроорганізми	Річні показники (n=55)			Літо (n=55)			Осінь (n=55)		
	П Р	ККД	КЗ	П Р	ККД	КЗ	П Р	ККД	КЗ
Анаеробні бактерії									
Біфідобактерії	9,10±0,10	119,6	0,18	8,52±0,05 <sup>xx</sup>	114,7	0,18	8,72±0,12 <sup>x</sup>	122,3	0,18
Лактобактерії	8,09±0,12	107,6	0,16	7,86±0,14	105,2	0,17	7,53±0,13 <sup>x</sup>	105,6	0,16
Еубактерії	8,61±0,11	31,2	0,03	8,45±0,04	45,5	0,02	8,69±0,09	19,8	0,02
Фузобактерії	7,45±0,11	18,5	0,03	6,30	8,5	0,02	7,90	7,4	0,01
Бактероїди	8,89±0,11	118,5	0,18	8,92±0,16	120,1	0,19	8,47±0,10 <sup>x</sup>	118,8	0,18
Превотели	8,89±0,14	50,7	0,08	8,09±0,19 <sup>x</sup>	43,6	0,07	8,41±0,12 <sup>x</sup>	62,9	0,09
Пептострептококи	8,08±0,12	33,7	0,05	8,17±0,10	55,0	0,09	7,91±0,11	22,2	0,03
Пептокок	8,72±0,13	19,3	0,02	8,69±0,09	23,4	0,02	0	-	-
Клостридії	8,33±0,10	13,4	0,02	7,78±0,11 <sup>x</sup>	10,5	0,02	0	-	-

**Примітка.** «<sup>x</sup>» - результати вірогідні з річними показниками, <sup>x</sup> - <0,05; <sup>xx</sup> - < 0,01, ПР – популяційний рівень, ККД – коефіцієнт кількісного домінування, КЗ – коефіцієнт значущості

Таблиця 4

**Популяційний рівень мікробіоти вмісту порожнини товстої кишки інтактних білих шурів залежно від сезону року**

Мікроорганізми	Річні показники (n=55)			Зима (n=55)			Весна (n=55)		
	П Р	ККД	КЗ	П Р	ККД	КЗ	П Р	ККД	КЗ
Аеробні та факультативно анаеробні мікроорганізми									
Кишкова паличка	7,43±0,13	89,5	0,13	7,08±0,12	72,7	0,12	7,89±0,15	102,7	0,13
E.coli Нly+	8,78±0,04	15,2	0,02	0	-	-	8,78±0,04	15,2	0,02
Протей	3,43±0,15	14,1	0,02	0	-	-	3,33±0,21	20,2	0,03
Едвардсіели	8,04±0,10	18,6	0,03	7,31±0,10 <sup>xx</sup>	12,5	0,02	0	-	-
Гафнії	8,30±0,09	7,2	0,01	0	-	-	8,30	7,2	0,01
Стрептобацили	9,95±0,13	124,0	0,19	10,32±0,13 <sup>x</sup>	123,6	0,19	9,89±0,11	103,0	0,13
Стафілококи	3,68±0,18	26,3	0,04	4,05±0,17	46,7	0,05	3,50±0,31	27,3	0,04
Дріжджоподібні гриби роду Candida	3,72±0,21	8,43	0,01	4,30	3,7	0,01	3,65±0,30	9,5	0,01

**Примітка.** «<sup>x</sup>» - результати вірогідні з річними показниками, <sup>x</sup> - <0,05; <sup>xx</sup> - < 0,01, ПР – популяційний рівень, ККД – коефіцієнт кількісного домінування, КЗ – коефіцієнт значущості

Таблиця 4.1

**Популяційний рівень мікробіоти вмісту порожнини товстої кишки інтактних білих шурів залежно від сезону року**

Мікроорганізми	Річні показники (n=55)			Літо (n=55)			Осінь (n=55)		
	П Р	ККД	КЗ	П Р	ККД	КЗ	П Р	ККД	КЗ
Аеробні та факультативно анаеробні мікроорганізми									
Кишкова паличка	7,43±0,13	89,5	0,13	7,46±0,13	80,3	0,13	7,30±0,12	102,4	0,15
E.coli Нly+	8,78±0,04	15,2	0,02	0	-	-	0	-	-
Протей	3,43±0,15	14,1	0,02	3,75±0,08	10,1	0,01	3,20±0,15	12,0	0,02
Едвардсіели	8,04±0,10	18,6	0,03	0	-	-	8,76±0,09 <sup>x</sup>	24,6	0,04
Гафнії	8,30±0,09	7,2	0,01	0	-	-	0	-	-
Стрептобацили	9,95±0,13	124,0	0,19	9,55±0,09 <sup>x</sup>	128,5	0,21	10,03±0,18	140,7	0,21
Стафілококи	3,68±0,18	26,3	0,04	3,76±0,09	15,2	0,03	3,39±0,16	15,8	0,02
Дріжджоподібні гриби роду Candida	3,72±0,21	8,43	0,01	0	-	-	3,22±0,12 <sup>x</sup>	12,1	0,01

**Примітка.** «<sup>x</sup>» – результати вірогідні з річними показниками, <sup>x</sup> - <0,05; <sup>xx</sup> - < 0,01, ПР – популяційний рівень, ККД – коефіцієнт кількісного домінування, КЗ – коефіцієнт значущості

(ентеротоксигенні ешерихії) та інші умовно патогенні (протей і гафтії) ентеробактерії протягом трьох зимових місяців не виявляються у порожнині товстої кишки. Інші, наведені у табл. 3, 3.1, 4 та 4.1. мікроорганізми знаходяться у порожнині товстої кишки у звичайних властивих для них концентраціях.

У весняні місяці (березень, квітень, травень) зростає популяційний рівень лактобактерій, фузобактерій, бактероїдів. Популяційний рівень інших мікроорганізмів не змінюється. Характерним для цього сезону є контамінація порожнини товстої кишки патогенними (ентеротоксигенними ешерихіями) та умовно патогенними (протейями і гафніями) ентеробактеріями та дріжджоподібними грибами роду *Candida*, які виявляються у помірному та високому популяційному рівні.

У літньому сезоні знижується кількість автохтонних облигатних анаеробних фізіологічно корисних біфідобактерій, а також умовно патогенних превотел, клостридій та транзиторних стрептобацил, формується тенденція щодо зниження популяційного рівня лактобактерій. Осінній період характеризується зниженням кількості біфідобактерій, лактобактерій, бактероїдів, превотел, дріжджоподібних грибів роду *Candida*. На цьому фоні зростає кількість умовно патогенних едвардсіел [3].

Таким чином, популяційний рівень мікробіоти порожнини товстої кишки підпорядковується сезонній динаміці біологічних ритмів в інтактних тварин. Найбільш позитивною є мікрофлора вмісту порожнини товстої кишки зимою, порушення мікробіоти виявлено весною та літом.

**Висновки**

1. Видовий склад, індекс постійності та частота зустрічання автохтонних облигатних біфідобактерій лактобактерій не підлягають змінам сезонних біологічних ритмів. При цьому настають мінімальні зміни в аеробних, факультативно анаеробних, та облигатно анаеробних бактерій.

2. Кількісні показники автохтонних облигатних біфідобактерій, лактобактерій, автохтонних факультативних анаеробних фузобактерій, бактероїдів, превотел, аеробних і факультативно анаеробних ентеробактерій, стрептобацил та дріжджоподібних грибів роду *Candida*, а також коефіцієнт кількісного домінування та коефіцієнт значущості піддаються суттєвим змінам біологічних ритмів.

**Перспективи подальших досліджень**

Виявлення сезонних біологічних ритмів мікробіоти є підставою для вивчення місячних біологічних ритмів мікрофлори кожного сезону.

**Література.** 1. *Воробьев А.А.* Сравнительное изучение пристеночной и просветной микрофлоры толстой кишки эксперименте на мышах. / Воробьев А.А., Несвижский Ю., Зуденков А., Буданова Е. – 2001 // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2001. №1. – С.62-67. 2. *Еськов В.М.,* Кашина Ю.В. Состояние функциональных систем организма человека в условиях нарушения суточной ритмики. - 2007 // Вестник новых медицинских технологий. – 2007. – Т. XIV, №1. – С.27-29. 3. *Комаров Ф.И.,* Рапопорт С.И. Хронобиология и хрономедицина; (второе издание). – М.:Триада – X, 200. – 488 с. 4. *Копаладзе Р.А.* Биоэтика и эволюция биомедицинского эксперимента от Алкмеона до Павлова./ Копаладзе Р.А.// Успехи физиол. наук. – 2009. – Т. 40, №3. – С. 89 – 103. 5. *Паращук Ю.С.,* Шкарбут Ю.Е. Основные принципы организации биомедицинских исследований с использованием лабораторных животных. / Паращук Ю.С., Шкарбут Ю.Е.// Эксперим. і клін. мед. – 2002. - №2. - С. 36 – 39. 6. *Чадаев И.В.* Этические принципы при

работе с лабораторными животными. / Чадаев И.В., Кузьмина О.И. – 2008. - №3. – С. 162 – 164. 7. *D.C. Klein, R.Y. Moore, S.M. Reppert.* Suprachiasmatic nucleus: the mind's clock. New York: Oxford University Press, 1991. 8. *Hastings, Michael* Circadian rhythms and clock genes/ Hastings, Michael// Clinical review. BMJ 1998; 317:1704-1707 19 December. 9. *Hines T.M.* Comprehensive review of biorhythm theory// Hines T.M. Psychology Department, Pace University, Pleasantville, NY. Psychol Rep.1998 Aug; 83(1):19-64.

**СЕЗОННАЯ ДИНАМИКА БИОЛОГИЧЕСКИХ РИТМОВ МИКРОБИОТЫ СОДЕРЖАНИЯ ПОЛОСТИ ТОЛСТОЙ КИШКИ ИНТАКТНЫХ БЕЛЫХ КРЫС**

**В. Б. Дриндак**

**Резюме.** На основе биоритмологического метода исследовали сезонную динамику биологических ритмов микробиоты содержимого полости толстой кишки интактных белых крыс. Установлено, что популяционный уровень микробиоты кишечника подчиняется сезонной динамике биологических ритмов, положительной является микрофлора содержимого полости толстой кишки зимой, в то время как нарушение микробиоты обнаружено весной и летом.

**Ключевые слова:** нормальная микрофлора, толстая кишка, сезонные биоритмы.

**SEASONAL DYNAMICS OF THE MICROBIOTICS BIOLOGICAL RHYTHMS OF THE LARGE INTESTINAL CAVITY CONTENT IN INTACT ALBINO RATS**

**V. B. Dryndak**

**Abstract.** Seasonal dynamics of the microbiotics biological rhythms of the large intestinal cavity content in intact albino rats has been investigated on the basis of biorhythmological method. It has been determined that populative level of the large intestine microbiotics is submitted to seasonal dynamics of the biological rhythms, microflora of the large intestinal cavity is positive whereas the microbiotics disturbances have been revealed in spring and summer.

**Key words:** normal microflora, large intestine, seasonal biorhythm.

**Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)**

*Clin. and experim. pathol.* - 2010. - Vol.9, №2 (32). - P.8-13.

Надійшла до редакції 25.05.2010

Рецензент – проф. І. Й. Сидорчук

© В. Б. Дриндак, 2010

УДК 616.233-002.1-007.272-053.2-036

**О. В. Зубаренко**  
**Н. Л. Весілик**

Одеський державний медичний  
університет

## ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО ОБСТРУКТИВНОГО БРОНХІТУ В ДІТЕЙ ІЗ ПОЗИЦІЙ ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ

**Ключові слова:** діти, гострий  
обструктивний бронхіт, прогнозу-  
вання перебігу.

**Резюме.** У роботі на підставі проведеного факторного та кластерного аналізу клініко-анамнестичних та параклінічних даних 118 дітей із гострим обструктивним бронхітом визначено чинники ризику затяжного перебігу захворювання. Висвітлено дані, отримані в ході математичних розрахунків прогностичних коефіцієнтів, щодо ризику несприятливого перебігу гострого обструктивного бронхіту в дітей та створено бальну оціночно-прогностичну таблицю.

### Вступ

Кількість хронічних обструктивних захворювань легень на сучасному етапі неухильно зростає, причому часто така патологія має дебют у дитячому віці. Оскільки несвоєчасно призначена терапія призводить до формування незворотних змін [1,2], прогнозування характеру перебігу та виходів гострого обструктивного бронхіту в дітей має суттєве профілактичне значення.

### Мета дослідження

Визначити прогноз перебігу гострого обструктивного бронхіту в дітей із урахуванням принципів доказової медицини.

### Матеріал і методи

Вивчення впливу факторів ризику затяжного перебігу гострого обструктивного бронхіту проведено методом факторного аналізу, що дозволяє враховувати велику кількість різних параметрів, виділяти серед них найбільш значущі та встановлювати взаємозв'язок між ними [3, 4]. Матеріалом для ФА є коефіцієнти кореляції Пірсона, які обчислюються між ознаками. У його основі лежить метод визначення головних компонент, який проводиться за звичайною процедурою варімаксного обертання, розрахунку кореляційних матриць і відокремлення та ідентифікації головних компонент. Факторні навантаження (ФН) представляють собою коефіцієнти кореляції даного фактору зі всіма показниками, які використані в дослідженні. Знак ФН не несе інформації про залежність між змінними і фактором. Так, при високому  $>0,6$ , та середньому  $>0,5$  факторному навантаженні, ознаки, які вивчалися, визначали ві-

рогідність несприятливого прогнозу захворювання. Як методи обчислення навантажень були використані центроїдний метод та методи обертання (варімакс, біквартімакс).

Вивчення факторів ризику проведено також за допомогою кластерного аналізу, суть якого полягає у визначенні певних груп (кластерів), які мають близькі значення впливу на перебіг захворювання.

На підставі розрахунку відповідних математичних показників, створено прогностичну таблицю з бальною оцінкою факторів ризику затяжного перебігу гострого обструктивного бронхіту. Розраховані наступні показники: відношення шансів (OR), атрибутивний ризик (AR) та популяційний атрибутивний ризик (PAR) [5].

Вірогідність отриманих показників встановлювали визначенням довірчого інтервалу (ДІ), для якого розраховували стандартну похибку середнього (СПС). Визначення 95% ДІ відношення шансів відповідало значенню  $p=0,05$ .

### Обговорення результатів дослідження

Для вирішення завдання виявити найбільш інформативні ознаки, які вказують на велику ймовірність затяжного перебігу захворювання, проаналізовані особливості перебігу гострого обструктивного бронхіту у 118 дітей від 7 до 14 років. У загальній групі хворих на гострий обструктивний бронхіт переважали хлопчики - 67 дітей (56,8%) над дівчатами - 51 дітей (43,2%).

Середня ступінь важкості захворювання зареєстрована у 105 дітей (76,1%), важкий ступінь у 13 дітей (23,9%). Легкого ступеня тяжкості захворювання в дітей, що знаходилися в стаціонарі, не зареєстровано.



ФН основних несприятливих ознак увійшли до Ф1, Ф2, Ф3 та Ф4.

До Ф1 увійшли ознаки: часті епізоди гострих респіраторних захворювань (ФН 0,52), асимпатикотонічний тип вегетативної реактивності (ФН 0,51), підвищення рівня продуктів перекисного окислення ліпідів у конденсаті видихуваного повітря (ФН 0,85), зниження активності каталази (ФН 0,80), високий рівень тривожності (ФН 0,91) і виявлені ФЗД виражені порушення бронхіальної прохідності на рівні бронхів мілкового діаметру FEV<sub>75</sub><50% (ФН 0,81).

Ф2 складається з комбінації таких несприятливих ознак, що характеризують ранній період розвитку дитини: короткий період грудного вигодовування <3 місяців (ФН 0,63), перенесені на першому році життя ГРВІ (ФН 0,77), отримана антибактеріальна терапія на першому році життя (ФН 0,74), утримування хатніх тварин та птахів (ФН 0,57).

До Ф3 увійшли: ранні і пізні гестози вагітності (ФН 0,62), хронічні неспецифічні захворювання дихальних шляхів в родині (ФН 0,53), хронічний тонзиліт (ФН 0,64), виявлений лейкоцитоз та прискорена ШОЕ (ФН 0,56).

Ф4 об'єднав такі ознаки: перинатальна патологія центральної нервової системи (ФН 0,53), тютюнопаління (ФН 0,51), ваготонічний тип вихідного вегетативного тону (ФН 0,55).

Для підтвердження результатів факторного аналізу та з'ясування структури взаємозв'язків первинних ознак, що вивчалися, була проведена процедура кластерного аналізу, яка полягає в об'єднанні статистично значущих ознак у відповідні групи.

Методом кластерного аналізу збудоване ієрархічне дерево (дендрограма), яке показує об'єднання груп несприятливих ознак у відповідні окремі класи таксономій на відповідних рівнях. Численні несприятливі ознаки, які підлягали обліку в загальній групі дітей, визначені у 7 кластерів, які об'єднуються на різних рівнях ієрархічного дерева, злились між собою в єдиний узагальнюючий кластер.

Математичне обґрунтування кількісної оцінки факторів ризику надає можливість розподілу в групи різного ступеня ризику несприятливого прогнозу та більш ефективного вирішення питань терапії.

Критерієм для віднесення дитини до групи ризику є наявність у неї такої сукупності факторів ризику, при якій сума прогностичних коефіцієнтів перевищує встановлене порогове значення.

Критерії для груп ризику формувалися на підставі визначення наступних показників: відношення шансів (OR), атрибутивного ризику (AR) та популяційного атрибутивного ризику (PAR) [3].

Такий показник, як відношення шансів (OR) відображає силу зв'язку між впливовим фактором ризику та захворюванням, тобто характеризує в скільки разів імовірність несприятливого розвитку захворювання вища серед дітей, які підлягали впливу певного фактора, порівняно з тими, хто уникав подібної дії. Величина OR, що перевищує 1,0, свідчить про підвищений ризик серед тих дітей, хто був під впливом фактора ризику та вказує про наявність позитивної асоціації.

Атрибутивний ризик відображає абсолютний ефект впливу фактора ризику. Показник AR дає можливість судити про те, який ризик несприятливого прогнозу в групі, що підлягала впливу певного фактора, порівняно з групою, яка уникала цього впливу, причому йдеться про ризик, безпосередньо пов'язаний з даним впливом, і припускається гіпотетична ситуація усунення впливу інших факторів ризику.

Показник атрибутивного ризику часто виражається у відсотках AR. Ця міра, також має назву атрибутивна пропорція і використовується для розрахунку тієї частини випадків захворювання з затяжним перебігом серед дітей, які підлягали впливу негативних факторів, що можна було б уникнути за рахунок усунення патогенного впливу.

Показник популяційного атрибутивного ризику PAR допомагає оцінити, який з негативних факторів максимально впливає на стан здоров'я популяції. PAR, який визначається серед дітей, що підлягали впливу фактора ризику, завжди нижче за AR, оскільки ефект усунення провокуючого фактора більш чітко виражений у групі дітей, які підлягали впливу цього фактора, ніж в популяції в цілому.

Достовірність отриманих показників встановлювали визначенням довірчого інтервалу (ДІ), для якого розраховували стандартну похибку середнього (СПС). Визначення 95% ДІ відношення шансів, що відповідає значенню  $p=0,05$ , проводили за формулою  $95\% \text{ ДІ} = \exp^{\ln OR \pm 1,96 \text{ СПС}}$ .

Як демонструє таблиця вірогідно (95% ДІ вище 1,0) сильну асоціацію ( $OR > 5,0$ ,  $AR > 0,5$ ) мали показники присутності ХНЗЛ у родині, тютюнопаління, проживання в гуртожитку, а також параклінічні маркери: ваготонічний тип ВВТ, асимпатикотонічна реактивність, високий рівень тривожності, високі показники ПОЛ та зниження активності каталази у КВП.

Таблиця

## Кількісна оцінка факторів ризику несприятливого перебігу ГОБ у дітей

Ознаки	OR	ДБ	AR	ДБ	AR%	СПС	95% LEFT ДІ	95% RIGHT ДІ	PAR
Гестоз	3,410	28	0,271	27	34,879	0,373	1,647	7,063	0,026
ХНЗЛ	10,819	38	0,494	37	57,247	0,452	4,481	26,12	0,012
ППЦНС	2,545	23	0,229	24	35,979	0,208	1,698	3,816	0,016
Грудне вигодовування до 3 міс	2,552	24	0,227	23	34,091	0,276	1,490	4,369	0,019
Штучне вигодовування	4,136	29	0,339	30	48,478	0,230	2,642	6,475	0,011
ГРЗ на 1 році	3,240	27	0,282	28	40,801	0,248	1,996	5,258	0,016
Антибіотикотерапія	2,411	22	0,215	22	32,917	0,255	1,466	3,965	0,019
Хрон. тонзиліт	2,836	26	0,248	26	35,069	0,339	1,464	5,497	0,021
Хрон. аденоїдит	2,744	25	0,243	25	35,520	0,303	1,519	4,957	0,019
Пневмонії	2,286	21	0,200	21	30,000	0,429	1,001	5,272	0,022
ГРЗ >бр.рік	4,451	31	0,357	31	52,252	0,212	2,947	6,724	0,008
Тютюнопаління	6,234	33	0,427	34	61,433	0,227	4,005	9,703	0,007
Утрим.тварин та птахів	2,083	20	0,181	20	29,989	0,242	1,299	3,340	0,019
Промзона	4,179	30	0,332	29	44,279	0,328	2,204	7,922	0,017
Гуртожиток	7,200	35	0,434	35	52,991	0,371	3,496	14,83	0,013
Ваготонічний ВВТ	9,829	37	0,440	36	49,519	1,177	1,001	97,525	0,020
Асимпатико-тонічна реактивність	6,973	34	0,395	33	46,042	1,217	1,650	74,821	0,021
Тривожність високий рівень	35,556	40	0,684	40	88,857	0,473	14,139	89,415	0,016
Лейкоцитоз, ↑ ШОЕ	1,752	19	0,158	19	29,500	0,583	1,562	5,465	0,024
ПОЛ >в 3 р. у КВП	9,321	36	0,504	38	64,276	0,259	5,629	15,437	0,005
Акт-ть каталази у КВП	45,100	41	0,721	41	78,610	0,488	17,413	116,808	0,005
МОШ 75<50%	16,361	39	0,598	39	71,355	0,309	8,964	29,863	0,005
> 12 балів тестування	4,521	32	0,360	32	54,516	0,214	2,980	6,859	0,005

**Примітка.** До таблиці внесені лише значущі ознаки. ХНЗЛ – хронічне неспецифічне захворювання легень; ППЦНС – перинатальна патологія центральної нервової системи; ГРЗ – гострі респіраторні захворювання; ВВТ – вихідний вегетативний тонус; ПОЛ – перекисне окиснення ліпідів; КВП – конденсат видихуваного повітря.

Фактори ризику, значення показників OR яких мали вірогідний (95% ДІ вище 1,0), але менш сильний зв'язок  $1 < OR < 5$  та  $AR > 0,3$  наступні: гестоз, ППНС, короткий термін грудного вигодовування менше 3 місяців, або навіть штучне з народження вигодовування, перенесені на першому році життя ГРЗ та отримана антибактеріальна терапія, висока захворюваність у старшому віці >6 разів на рік, перенесені пневмонії, осередки інфекції – хронічні аденоїдит та тонзиліт, мешкання у промисловій зоні та утримування хатніх тварин та птахів, лейкоцитоз та прискорена ШОЕ, тестування за анкетами адаптації до стресу >12 балів.

За допомогою показника PAR можна оцінити, який з факторів ризику має максимальний вплив на стан здоров'я популяції. Найбільшу значущість для популяції мають фактори, у яких пока-

зник  $PAR > 0,005$ . Усі зазначені вище фактори мали показник PAR від 0,005 до 0,026. Тобто, якби вдалося досягти повного усунення цих факторів, то чисельність дітей, хворих на ГОБ із затяжним перебігом, могла бути знижена в середньому на 15 та більше (відповідно до PAR) випадків на кожну 1000 дітей.

При подальшій обробці даних, узявши до уваги лише фактори, які мали вірогідні значення  $OR > 1,0$  та 95% ДІ вище 1,0, проведено рангування показників OR та PAR для дітей з ГОБ.

На підставі бальної оцінки факторів визначено ступінь ризику затяжного перебігу ГОБ у дітей. Так, якщо дитина за підрахунком ДБ факторів ризику з  $OR > 5$  (високозначущі фактори) набирає більше 100 ДБ, або якщо сума ДБ факторів ризику з  $1 < OR < 5$  (значущі фактори) становить від 50 до 100 ДБ, то дитину можна віднести до

групи ризику несприятливого прогнозу захворювання та включити профілактичні заходи до комплексу терапії.

### Висновки

1. На підставі проведеного факторного аналізу встановлено найбільш інформативні ознаки несприятливого перебігу гострого обструктивного бронхіту в дітей за:

а) клініко-анамнестичними даними: перенесені на першому році життя ГРВІ (факторні навантаження 0,77), отримана антибактеріальна терапія на першому році життя (факторні навантаження 0,74) хронічний тонзиліт (факторні навантаження 0,64);

б) за параклінічними показниками дітей із гострим обструктивним бронхітом: підвищення рівня продуктів перикисного окислення ліпідів у конденсаті видихуваного повітря (факторні навантаження 0,85), зниження активності каталази (факторні навантаження 0,80), високий рівень тривожності (факторні навантаження 0,91) та виявлені ФЗД виражені порушення бронхіальної прохідності на рівні бронхів мілкового діаметру FEV<sub>75</sub><50% (факторні навантаження 0,81).

2. Створено математичну модель прогнозу перебігу гострого обструктивного бронхіту з урахуванням показників відношення шансів, атрибутивного ризику та популяційного атрибутивного ризику, яка дозволяє за сумою балів (>50) віднести дитину до групи ризику несприятливого прогнозу.

### Перспективи подальших досліджень

Буде продовжено вивчення можливості застосування запропонованого методу для прогнозування перебігу хронічних обструктивних захворювань легень у дітей.

**Література.** 1. *Сосюра В.Х.* Хронический обструктивный бронхит у детей / В.Х. Сосюра, А.Я. Шершевская // Рос. мед. ж. – 2009. – №2. – С.14-16. 2. *Волосовець О.П.* Гіперреактивність бронхів у дітей: етіологія, патогенез, клініка, діагностика, лікування (огляд літератури) / О.П. Волосовець, В.Є. Хоменко // Здоровье ребенка. – 2007. – Т. 5, № 8. – С. 132-135. 3. *Иберла К.* Факторный анализ / К. Иберла. – М.: Статистика, 1980. – 398 с. 4. *Реброва О.* Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2006. – 305 с. 5. *Кельмансон И.А.* Принципы доказательной педиатрии / И.А. Кельмансон. – Санкт-Петербург : Фолиант, 2004. – 239 с.

### ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ОБСТРУКТИВНОГО БРОНХИТА У ДЕТЕЙ С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

*А. В. Зубаренко, Н. Л. Весилык*

**Резюме.** В работе на основании проведенного факторного и кластерного анализа клинико-анамнестических и параклинических данных 118 детей с острым обструктивным бронхитом определены факторы риска затяжного течения заболевания. Освещены данные, полученные в ходе математических расчетов прогностических коэффициентов относительно риска неблагоприятного течения острого обструктивного бронхита у детей и создана бальная оценочно-прогностическая таблица.

**Ключевые слова:** дети, острый обструктивный бронхит, прогнозирование течения.

### PREDICTION OF THE COURSE OF ACUTE OBSTRUCTIVE BRONCHITIS IN CHILDREN FROM THE POSITION OF EVIDENCE-BASED MEDICINE

*O. V. Zubarenko, N. L. Vesilyk*

**Abstract.** The authors have determined the risk factors of a protected course of the disease in their paper on the basis of a factor and cluster analysis of the clinico-anamnestic and paraclinical findings of 118 children with acute obstructive bronchitis. They have ascertained the data obtained in the process of mathematical calculations of prognostic coefficients as to the risk of an unfavourable progress of acute obstructive bronchitis in children and a score estimative-prognostic table has been created.

**Key words:** children, acute obstructive bronchitis, course prognosis.

**State Medical University (Odesa)**

*Clin. and experim. pathol. - 2010. - Vol.9, №2 (32). - P.14-17.*

*Надійшла до редакції 25.05.2010*

*Рецензент – проф. О. К. Колоскова*

*© О. В. Зубаренко, Н. Л. Весилык, 2010*

УДК 617.55-002.3:616.15

**О. І. Іващук<sup>1</sup>****О. Г. Ушенко<sup>2</sup>****В. Ю. Бодяка<sup>3</sup>****І. К. Морар<sup>1</sup>**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці<sup>1</sup>  
Чернівецький національний університет ім. Ю. Федьковича<sup>2</sup>  
Красилівська центральна районна лікарня, Хмельницька область<sup>3</sup>

## ЗМІНА ОПТИЧНИХ ПАРАМЕТРІВ ЛАЗЕРНОЇ ПОЛЯРИМЕТРІЇ ПЛАЗМИ КРОВІ ЗА ГОСТРОЇ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ ОРГАНІВ ЧЕРЕВНОЇ ПОРОЖНИНИ

**Ключові слова:** гостра гнійно-запальна патологія органів черевної порожнини, статистичні моменти, асиметрія, ексцес, лазерні зображення, плазма крові.

**Резюме.** Досліджено статистичні моменти координатних розподілів інтенсивності лазерних зображень плазми крові у хворих на гострі гнійно-запальні захворювання органів черевної порожнини. Відмічено найвищі статистичні моменти координатних розподілів інтенсивності лазерних зображень плазми крові на момент встановлення діагнозу, із переважанням показників ексцесу розподілів інтенсивності лазерних зображень, які після виконання оперативного втручання та проведення консервативного лікування поступово знижуються. Для гострого катарального апендициту, деструктивного холециститу та панкреатиту, а також розповсюдженого гнійно-фібринозного перитоніту характерні максимальні значення статистичних моментів координатних розподілів інтенсивності лазерних зображень плазми крові, із переважанням показників за гострого деструктивного панкреатиту. Наявність однакової динаміки та різних величин показників оптичних параметрів розподілу інтенсивності лазерних зображень плазми крові дає змогу застосовувати методи лазерної спектрофотоляриметрії для ранньої діагностики гострої гнійно-запальної патології органів черевної порожнини, виборі оптимальної хірургічної тактики та моніторингу загального стану пацієнтів у ранньому післяопераційному періоді.

### Вступ

Діагностика, клініка та лікування гнійно-запальних захворювань органів черевної порожнини є однією із найбільш важливих та недостатньо вирішених проблем сучасної хірургії. Успіх лікування пацієнтів значною мірою залежить від своєчасної діагностики захворювання, оскільки це забезпечує вибір раціонального лікування [2-6].

Застосування лазерів у медичних дослідженнях ґрунтується на використанні широкого кола явищ, пов'язаних з різними ефектами взаємодії світла з біологічними об'єктами. Методи лазерної спектрофотоляриметрії є одним із найбільш перспективних напрямів у плані визначення взаємозв'язку морфологічної структури біологічних тканин людини з часовою динамікою зміни їх оптичних параметрів, що дає можливість виявити зміни в тканинах організму людини на молекулярному рівні [1].

Вивчення показників статистичних параметрів лазерних зображень плазми крові у хворих на гострі гнійно-запальні захворювання органів черевної порожнини в подальшому дозволить розробити та вдосконалити принципи ранньої диференціальної діагностики гострої гнійно-запальної пато-

логії органів черевної порожнини та сформувати нові судження стосовно більш адекватного підходу до лікувальної тактики та моніторингу стану пацієнтів у ранньому післяопераційному періоді.

### Мета дослідження

Дослідити та порівняти між собою статистичні параметри лазерних зображень плазми крові у хворих на гостру гнійно-запальну патологію органів черевної порожнини.

### Матеріал і методи

Обстежено 79 хворих на гострі гнійно-запальні захворювання органів черевної порожнини, які перебували на лікуванні в хірургічному відділенні Красилівської центральної районної лікарні Хмельницької області, які склали основну групу. В неї увійшли 24 хворих на гострий апендицит, 22 хворих на гострий калькульозний холецистит, 16 хворих на гострий панкреатит та 17 хворих на гострий перитоніт. Пацієнти основної групи, залежно від морфологічних змін хробакуватого відростку, стінки жовчного міхура, патоморфологічної форми гострого панкреатиту

та розповсюдженості запального процесу очеревини були поділені на дві підгрупи. Першу підгрупу склали 7 хворих на гострий катаральний апендицит, 8 хворих на гострий калькульозний холецистит, 9 осіб із набряковою формою гострого панкреатиту та 8 хворих на гострий місцевий перитоніт. У другу підгрупу увійшло 17 хворих на гострий деструктивний апендицит, 14 хворих на гострий деструктивний холецистит, 8 хворих на гострий деструктивний панкреатит та 8 хворих на гострий розповсюджений перитоніт. За характером ексудату місцевий та розлитий перитоніти були гнійно-фібринозні, в токсичній стадії. Середній вік пацієнтів основної групи становив  $53,15 \pm 1,83$  років. Контрольну групу склали 8 абсолютно здорових осіб, які проходили профілактичні огляди в умовах поліклініки Красилівської ЦРЛ. Середній вік осіб контрольної групи становив  $52,25 \pm 2,05$  років.

Забір матеріалу проводили під час поступлення та лікування пацієнтів у стаціонарі, впродовж десяти діб. Для виготовлення мазків плазми крові, у пацієнтів проводили забір крові (3-5 мл) із вен передпліччя, виливали в суху пробірку та центрифугували для отримання плазми. Декілька крапель плазми з пробірки і наносили її на знежирене предметне скло та висушували.

Для визначення патоморфологічної форми гострого апендициту та холецистити виконували світлооптичне дослідження. При гістологічному дослідженні, біоптати тканин червоподібного відростка та стінки жовчного міхура фіксували в 10% нейтральному формаліні. Зрізи забарвлювали гематоксиліном та еозином за методом Ван-Гізона.

Форма гострого панкреатиту та розповсюдженість патологічного процесу були верифіковані за допомогою огляду пацієнта, пальпації підшлункової залози, клінічних, лабораторних, рентгенологічних, в тому числі ультразвукового та ендоскопічного методів дослідження.

Розповсюдженість запального процесу очеревини та характер ексудату черевної порожнини визначали під час виконання оперативного втручання з метою ліквідації джерела перитоніту, а також санації та дренивання черевної порожнини.

Вимірювання оптичної щільності розподілу інтенсивності лазерних зображень тканин людського організму проводили на кафедрі оптики і спектроскопії Чернівецького національного університету ім. Ю. Федьковича. Опромінення проводилося колімованим пучком ( $d=104$  мкм) He-Ne лазера ( $\lambda=0,6328$  мкм). За допомогою поляризаційного освітлювача (чверть хвильова пластинка і поляризатор) формувалися різні стани поляризації освітлюючого пучка. Поляризаційні зображення біологічних тканин формувались у площині світлочутливої площадки (800x600) CCD камери за допомогою мікрооб'єктива, роздільна

здатність якої була достатньою для проведення вимірів у діапазоні розмірів структурних елементів тканин людини 2 мкм – 2000 мкм.

Статистичну обробку отриманих результатів досліджень проведено на персональному комп'ютері з використанням формул із теорії статистики. Оцінювали середні значення асиметрії розподілу інтенсивності лазерних зображень і ексесу розподілу інтенсивності лазерних зображень плазми крові ( $M$ ), їхні стандартні відхилення ( $m$ ), вірогідність статистичних показників ( $p$ ) за  $t$ -критерієм Стьюдента.

Для статистичного оцінювання розподілів випадкових значень інтенсивності  $I$ , які характеризують лазерні зображення зразків тканин людського організму, використовували статистичні моменти першого  $Z_1$ , другого  $Z_2$ , третього  $Z_3$  і четвертого  $Z_4$  порядків, що обчислювалися за стандартними MATLAB алгоритмами [7]:

$$Z_1 = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N |z_i| = \frac{1}{N} (|z_1| + |z_2| + \dots + |z_N|);$$

$$Z_2 = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N z_i^2} = \sqrt{\frac{1}{N} (z_1^2 + z_2^2 + \dots + z_N^2)};$$

$$Z_3 = \frac{1}{N^2} \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N z_i^3 = \frac{1}{N^2} \frac{1}{N} (z_1^3 + z_2^3 + \dots + z_N^3);$$

$$Z_4 = \frac{1}{N^2} \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N z_i^4 = \frac{1}{N^2} \frac{1}{N} (z_1^4 + z_2^4 + \dots + z_N^4);$$

де  $N=800 \times 600$  – повна кількість пікселів CCD-камери, яка реєструє лазерне зображення зразку крові.

### Обговорення результатів дослідження

Наведені результати дослідження в таблиці 1 свідчать, що динаміка показників асиметрії розподілу інтенсивності випромінювання лазерних зображень плазми крові у хворих на гострий апендицит у всіх дослідних групах є подібною - найвищі показники спостерігаються в доопераційному періоді, які після виконання апендектомії, протягом десяти діб, поступово вірогідно знижуються. Якщо порівняти ці показники в однакові терміни, залежно від патоморфологічної форми гострого апендициту, то найвищі показники характерні для катарального апендициту, а найменші - для деструктивного. Так, у доопераційному періоді показники асиметрії розподілу інтенсивності випромінювання лазерних зображень плазми крові за гострого деструктивного апендициту менші ніж такі, що спостерігалися за катарального апендициту. На першу добу, після виконання апендектомії, показники за гострого деструктивного вірогідно менші за катарального приблизно в 2,5 раза. На 2-4-у доби раннього післяопераційного періоду показники за гострого деструктивного

Таблиця 1

Асиметрія розподілу інтенсивності випромінювання лазерних зображень плазми крові хворих на гострий апендицит, у різні терміни спостереження (M±m)

Термін захворювання		Морфологічна форма	
		Катаральний	Деструктивний
Контроль		0,18 ± 0,04 n=8	
Доопераційний період		1,25 ± 0,12 n=7, p <sub>2</sub> <0,001	0,8 ± 0,07 n=17, p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,01
Ранній післяопераційний період	1-а доба	0,89 ± 0,09 n=7, p<0,05; p <sub>2</sub> <0,001	0,35 ± 0,06 n=17, p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,001
	2-4-а доби	0,49 ± 0,13 n=6, p<0,05 p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> >0,05	0,15 ± 0,03 n=15, p<0,01 p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> >0,05 p <sub>3</sub> <0,05
	5-7-а доби	0,11 ± 0,01 n=6, p<0,05 p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> >0,05	0,09 ± 0,01 n=13, p<0,05 p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> >0,05
	8-10-а доби	0,07 ± 0,01 n=6, p>0,05 p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,05	0,06 ± 0,01 n=8, p>0,05 p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> >0,05

Примітка. n – кількість спостережень; p – порівняно з попереднім показником; p<sub>1</sub> – порівняно з доопераційними показниками; p<sub>2</sub> – порівняно з показниками контролю; p<sub>3</sub> – порівняно з показниками за катаральний апендицит

Таблиця 2

Екссес розподілу інтенсивності випромінювання лазерних зображень плазми крові хворих на гострий апендицит, у різні терміни спостереження (M±m)

Термін захворювання		Морфологічна форма	
		Катаральний	Деструктивний
Контроль		0,48 ± 0,08 n=8	
Доопераційний період		1,4 ± 0,19 n=7 p <sub>2</sub> <0,01	1,21 ± 0,11 n=17 p <sub>2</sub> <0,001; p <sub>3</sub> >0,05
Ранній післяопераційний період	1-а доба	1,14 ± 0,14 n=7, p>0,05; p <sub>2</sub> <0,01	0,51 ± 0,1 n=17 p<0,001; p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05; p <sub>3</sub> <0,01
	2-4-а доби	0,57 ± 0,14 n=6, p<0,05 p <sub>1</sub> <0,05; p <sub>2</sub> >0,05	0,27 ± 0,06 n=15 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> >0,05; p <sub>3</sub> >0,05
	5-7-а доби	0,16 ± 0,02 n=6, p<0,05 p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,01	0,14 ± 0,01 n=13 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,01; p <sub>3</sub> >0,05
	8-10-а доби	0,08 ± 0,01 n=6, p<0,05 p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,01	0,07 ± 0,01 n=8 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,01 p <sub>3</sub> >0,05

Примітка. n – кількість спостережень; p – порівняно з попереднім показником; p<sub>1</sub> – порівняно з доопераційними показниками; p<sub>2</sub> – порівняно з показниками контролю; p<sub>3</sub> – порівняно з показниками за катаральний апендицит

апендициту також менші за катарального, але їх показники недостовірні по відношенню до контролю. Подібна картина спостерігається на 5-7-у доби, проте показники за гострого деструктивного апендициту недостовірні по відношенню до катарального. На 8-10-у доби відмічається незначне зниження показників асиметрії розподілу інтенсивності випромінювання лазерних зображень плазми крові, проте вони не вірогідні по відношенню до показників 5-7-ї доби, а також катарального апендициту.

Аналізуючи результати, наведені в таблиці 2, варто відмітити, що динаміка показників екссесу розподілу інтенсивності випромінювання лазерних зображень плазми крові, у хворих на гострий апендицит, майже однакова, як динаміка асиметрії, за винятком того, що показники останньої нижчі у всі терміни спостереження.

Показники за гострого деструктивного апендициту невірогідні по відношенню до катарального у всі терміни спостереження, окрім 2-4-ї доби, проте вони вірогідні до попередніх показників,

Таблиця 3

Асиметрія розподілу інтенсивності випромінювання лазерних зображень плазми крові хворих на гострий калькульозний холецистит, у різні терміни спостереження (M±m)

Термін захворювання		Морфологічна форма	
		Катаральна	Деструктивна
Контроль		0,18 ± 0,04 n=8	
Доопераційний період		0,47 ± 0,07 n=8 p <sub>2</sub> <0,01	1,28 ± 0,12 n=14, p <sub>2</sub> <0,001; p <sub>3</sub> <0,001
Ранній післяопераційний період	1-а доба	0,4 ± 0,05 n=8, p>0,05 p <sub>2</sub> <0,01	0,93 ± 0,11 n=14, p<0,05; p <sub>2</sub> <0,001; p <sub>3</sub> <0,001
	2-4-а доби	0,27 ± 0,03 n=7, p>0,05; p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,05	0,51 ± 0,06 n=12, p<0,01 p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,001; p <sub>3</sub> <0,01
	5-7-а доби	0,07 ± 0,02 n=6, p<0,01; p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,05	0,12 ± 0,01 n=10, p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> >0,05; p <sub>3</sub> <0,05
	8-10-а доби	0,04 ± 0,01 n=6, p>0,05; p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,05	0,07 ± 0,01 n=6, p<0,05; p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> >0,05

Примітка. n – кількість спостережень; p – порівняно з попереднім показником; p<sub>1</sub> – порівняно з доопераційними показниками; p<sub>2</sub> – порівняно з показниками контролю; p<sub>3</sub> – порівняно з показниками за катаральний холецистит

Таблиця 4

Екセス розподілу інтенсивності випромінювання лазерних зображень плазми крові хворих на гострий калькульозний холецистит, у різні терміни спостереження (M±m)

Термін захворювання		Морфологічна форма	
		Катаральна	Деструктивна
Контроль		0,48 ± 0,08 n=8	
Доопераційний період		0,75 ± 0,08 n=8 p <sub>2</sub> >0,05	1,57 ± 0,12 n=14, p <sub>2</sub> <0,001; p <sub>3</sub> <0,001
Ранній післяопераційний період	1-а доба	0,62 ± 0,06 n=8, p>0,05 p <sub>2</sub> >0,05	1,24 ± 0,1 n=14, p<0,05; p <sub>2</sub> <0,001; p <sub>3</sub> <0,001
	2-4-а доби	0,51 ± 0,05 n=7, p>0,05; p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,05	0,86 ± 0,11 n=12, p<0,05 p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,05; p <sub>3</sub> <0,05
	5-7-а доби	0,19 ± 0,02 n=6, p<0,001; p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,05	0,29 ± 0,01 n=10, p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,05; p <sub>3</sub> <0,01
	8-10-а доби	0,14 ± 0,01 n=6, p>0,05; p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,01	0,21 ± 0,02 n=6, p<0,05; p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,05; p <sub>3</sub> <0,05

Примітка. n – кількість спостережень; p – порівняно з попереднім показником; p<sub>1</sub> – порівняно з доопераційними показниками; p<sub>2</sub> – порівняно з показниками контролю; p<sub>3</sub> – порівняно з показниками за катаральний холецистит

показників доопераційного періоду, а також контролю. На 8-10-у доби, показники ексцесу розподілу інтенсивності випромінювання лазерних зображень плазми крові, на відміну від показників асиметрії, вірогідні по відношенню до контролю.

Варто зазначити, що у хворих на гострий апендицит найвищі статистичні моменти координатних розподілів інтенсивності мікроскопічних лазерних зображень плазми крові характерні для доопераційного періоду, які після виконання апендектомії поступово знижуються. Для гострого катарального апендициту характерні найвищі показники, а для гострого деструктивного - най-

нижчі. Також відмічено переважання показників ексцесу розподілу інтенсивності випромінювання лазерних зображень над асиметрією у всі терміни спостереження за всіх патоморфологічних формах гострого апендициту.

Наведені результати дослідження в таблиці 3 свідчать, що динаміка показників асиметрії розподілу інтенсивності випромінювання лазерних зображень плазми крові у хворих на гострий холецистит у всіх дослідних групах є подібною, а саме найвищі показники спостерігаються в доопераційному періоді, які після виконання холецистектомії, протягом десяти діб, поступово віро-

Таблиця 5

Асиметрія розподілу інтенсивності лазерних зображень плазми крові хворих на гострий панкреатит, у різні терміни спостереження ( $M \pm m$ )

Термін захворювання	Форма гострого панкреатиту	
	Набрякова	Деструктивна
Контроль	0,18 ± 0,04 n=8	
На момент встановлення діагнозу	0,97 ± 0,12 n=9 p <sub>2</sub> <0,001	1,77 ± 0,15 n=7 p <sub>2</sub> <0,001; p <sub>3</sub> <0,01
1-а доба	0,5 ± 0,05 n=9 p<0,001; p <sub>2</sub> <0,001	1,43 ± 0,06 n=7 p>0,05; p <sub>2</sub> <0,001; p <sub>3</sub> <0,001
2-4-а доби	0,59 ± 0,06 n=8 p>0,05; p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,001	1,17 ± 0,08 n=7 p<0,05; p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,001; p <sub>3</sub> <0,001
5-7-а доби	0,43 ± 0,05 n=7 p>0,05; p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,01	0,81 ± 0,1 n=7 p<0,05; p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,001; p <sub>3</sub> <0,05
8-10-а доби	0,34 ± 0,06 n=6 p>0,05; p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> >0,05	0,71 ± 0,09 n=6 p>0,05; p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,001; p <sub>3</sub> <0,05

Примітка. n – кількість спостережень; p – порівняно з попереднім показником; p<sub>1</sub> – порівняно з доопераційними показниками; p<sub>2</sub> – порівняно з показниками контролю; p<sub>3</sub> – порівняно з показниками за набрякової форми гострого панкреатиту

Таблиця 6

Ексцес розподілу інтенсивності лазерних зображень плазми крові хворих на гострий панкреатит, у різні терміни спостереження ( $M \pm m$ )

Термін захворювання	Форма гострого панкреатиту	
	Набрякова	Деструктивна
Контроль	0,48 ± 0,08 n=8	
На момент встановлення діагнозу	1,22 ± 0,09 n=9 p <sub>2</sub> <0,001	3,17 ± 0,13 n=7 p <sub>2</sub> <0,001; p <sub>3</sub> <0,001
1-а доба	0,97 ± 0,05 n=9 p<0,05; p <sub>2</sub> <0,001	2,86 ± 0,19 n=7 p>0,05; p <sub>2</sub> <0,001; p <sub>3</sub> <0,001
2-4-а доби	1,1 ± 0,05 n=8 p>0,05; p <sub>1</sub> >0,05; p <sub>2</sub> <0,001	1,97 ± 0,07 n=7 p<0,01; p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,001; p <sub>3</sub> <0,001
5-7-а доби	0,72 ± 0,07 n=7 p<0,01; p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> >0,05	1,38 ± 0,12 n=7 p<0,01; p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,001; p <sub>3</sub> <0,01
8-10-а доби	0,51 ± 0,07 n=6 p>0,05; p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> >0,05	0,9 ± 0,08 n=6 p<0,05; p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,01; p <sub>3</sub> <0,01

Примітка. n – кількість спостережень; p – порівняно з попереднім показником; p<sub>1</sub> – порівняно з доопераційними показниками; p<sub>2</sub> – порівняно з показниками контролю; p<sub>3</sub> – порівняно з показниками за набрякової форми гострого панкреатиту

гідно знижуються. Якщо порівняти ці показники в однакові терміни, залежно від патоморфологічної форми гострого холециститу, то найвищі показники характерні для деструктивних форм, а найменші - для катарального. Так, у доопераційному періоді показники асиметрії розподілу інтенсивності випромінювання лазерних зображень плазми крові за гострого деструктивного холециститу вищі за катарального у 2,7 раза. На першу добу після виконання оперативного втручання показники за гострого деструктивного холециститу вищі за катарального у 2,3 раза, проте показники за гострого катарального холециститу недостовірні до показників доопераційного періоду. На 2-4-у доби раннього післяопераційного періоду показники за гострого деструктивного холециститу вірогідно вищі за катарального в 1,9 раза.

Подібна картина спостерігається на 5-7-у та 8-10-у доби, де також переважають показники за гострого деструктивного холециститу.

Аналізуючи результати, наведені в таблиці 4, варто відмітити, що динаміка показників ексцесу розподілу інтенсивності випромінювання лазерних зображень плазми крові, у хворих на гострий холецистит, майже однакова, як динаміка асиметрії, за винятком того, що показники останньої нижчі у всі терміни спостереження. За гострого катарального холециститу показники ексцесу розподілу інтенсивності випромінювання лазерних зображень плазми крові недостовірні по відношенню до попередніх показників на 1-у та 2-4-у доби після операційного періоду, але вірогідні до доопераційних показників на 2-4-у та 5-7-у доби. Проте показники за гострого деструктивного холециститу ві-



рогідні у всі терміни спостереження. Спостерігається незначне зниження показників ексцесу розподілу інтенсивності випромінювання лазерних зображень плазми крові на 8-10-у доби, проте за гострого катарального холециститу вони недостовірні по відношенню до попереднього показника.

У хворих на гострий холецистит найвищі статистичні моменти координатних розподілів інтенсивності мікроскопічних лазерних зображень плазми крові характерні для доопераційного періоду, які поступово знижуються після виконання холецистектомії. Для гострого деструктивного холециститу характерні найвищі статистичними моменти III-IV порядків координатних розподілів інтенсивності лазерних зображень плазми крові, а для гострого катарального - найнижчі. Відмічено переважання показників ексцесу розподілу інтенсивності випромінювання лазерних зображень плазми крові над асиметрією у всі терміни спостереження, за всі патоморфологічні форми гострого холециститу.

Наведені результати дослідження в таблиці 5 свідчать, що динаміка показників асиметрії розподілу інтенсивності лазерних зображень плазми крові у хворих на гострий панкреатит в обох дослідних групах є подібною, а саме найвищі показники спостерігаються на момент встановлення діагнозу, які на фоні консервативної терапії, протягом десяти діб, поступово знижуються. Показники за набрякової форми гострого панкреатиту на 2-4-у доби незначно зростають. Якщо порівняти ці показники в однакові терміни, залежно від форми гострого панкреатиту, то показники за гострого деструктивного панкреатиту вірогідно переважають у всі терміни спостереження. Показники 8-10-ї доби за набрякової форми гострого панкреатиту недостовірні по відношенню до контролю.

Аналізуючи результати, наведені в таблиці 6, слід відмітити, що динаміка показників ексцесу розподілу інтенсивності лазерних зображень плазми крові, у хворих на гострий панкреатит, майже однакова, як динаміка асиметрії розподілу інтенсивності лазерних зображень, за виключенням того що показники останньої нижчі у всі терміни спостереження. Показники за деструктивної форми гострого панкреатиту вірогідні по відношенню до набрякової у всі терміни спостереження. Також величини статистичних моментів III-IV порядків координатних розподілів інтенсивності лазерних зображень плазми крові, що характеризують гострий деструктивний панкреатит достовірні відносно всіх показників. Показники 5-7-ї та 8-10-ї доби за набрякової форми гострого панкреатиту недостовірні по відношенню до контролю.

Отже, у хворих на гострий панкреатит відмічаються найвищі показники оптичних параметрів розподілу інтенсивності лазерних зображень плазми крові на момент поступлення у лікарню, які впродовж лікування поступово знижуються.

За гострого деструктивного панкреатиту спостерігаються найбільші статистичні моменти III-IV порядків розподілу інтенсивності плазми крові. Переважання показників ексцесу розподілу інтенсивності лазерних зображень плазми крові над асиметрією спостерігаються у всіх хворих на гострий панкреатит.

Наведені результати дослідження в таблиці 7 свідчать, що динаміка показників асиметрії розподілу інтенсивності лазерних зображень плазми крові у хворих на гострий перитоніт в обох дослідних групах є подібною, а саме найвищі показники спостерігаються в доопераційному періоді, які після виконання оперативного втручання, протягом десяти діб, поступово знижуються. Якщо порівняти ці показники в однакові терміни, залежно від розповсюдженості запального процесу очеревини, то показники за гострого розповсюдженого перитоніту вірогідно переважають у всі терміни спостереження, окрім показників 5-7-ї та 8-10-ї діб, де вони недостовірні по відношенню до показників місцевого перитоніту.

Аналізуючи результати, наведені в таблиці 8, варто відмітити, що динаміка показників ексцесу розподілу інтенсивності лазерних зображень плазми крові, у хворих на гострий перитоніт, майже однакова, як динаміка асиметрії розподілу інтенсивності лазерних зображень плазми крові, за винятком того, що показники останньої нижчі у всі терміни спостереження. За гострого місцевого перитоніту показники ексцесу розподілу інтенсивності лазерних зображень плазми крові недостовірні по відношенню до попередніх показників 5-7-ї та 8-10-ї діб раннього післяопераційного періоду, але вірогідні до доопераційних показників у всі терміни спостереження. Показники за гострого розповсюдженого перитоніту вірогідні у всі терміни спостереження, за винятком 8-10-ї діб, де вони не вірогідні по відношенню до показників місцевого перитоніту.

У хворих на гострий перитоніт відмічаються найвищі показники оптичних параметрів розподілу інтенсивності лазерних зображень плазми крові в доопераційному періоді, які після виконання оперативного втручання поступово знижуються. За гострого розповсюдженого перитоніту відмічено найвищі показники оптичних параметрів розподілу інтенсивності плазми крові, із переважанням показників ексцесу розподілу інтенсивності лазерних зображень над асиметрією у всіх хворих на гострий перитоніт.

Оцінюючи результати проведеного дослідження слід зазначити, що найвищі показники оптичних параметрів розподілу інтенсивності лазерних зображень плазми крові, у хворих на гострий гнійно-запальні захворювання органів черевної порожнини, відмічаються до виконання оперативного втручання, тобто на момент поступлення у

Таблиця 7

Асиметрія розподілу інтенсивності лазерних зображень плазми крові хворих на гострий перитоніт, у різні терміни спостереження (M±m)

Термін захворювання		Розповсюдженість перитоніту	
		Місцевий	Розповсюджений
Контроль		0,18 ± 0,04 n=8	
Доопераційний період		1,25 ± 0,08 n=8 p <sub>2</sub> <0,001	1,64 ± 0,07 n=9 p <sub>2</sub> <0,001; p <sub>3</sub> <0,01
Ранній післяопераційний період	1-а доба	0,98 ± 0,08 n=8 p<0,05; p <sub>2</sub> <0,001	1,43 ± 0,06 n=9 p<0,05; p <sub>2</sub> <0,001; p <sub>3</sub> <0,01
	2-4-а доби	0,55 ± 0,07 n=8 p<0,01; p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,01	1,28 ± 0,09 n=8 p>0,05; p <sub>1</sub> <0,05; p <sub>2</sub> <0,001; p <sub>3</sub> <0,001
	5-7-а доби	0,34 ± 0,04 n=7 p<0,05; p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,05	0,51 ± 0,06 n=7 p<0,001; p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,01; p <sub>3</sub> >0,05
	8-10-а доби	0,18 ± 0,03 n=6 p<0,05; p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> >0,01	0,26 ± 0,04 n=6 p<0,05; p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> >0,05; p <sub>3</sub> >0,05

Примітка. n – кількість спостережень; p – порівняно з попереднім показником; p<sub>1</sub> – порівняно з доопераційними показниками; p<sub>2</sub> – порівняно з показниками контролю; p<sub>3</sub> – порівняно з показниками за місцевий перитоніт

Таблиця 8

Екссес розподілу інтенсивності лазерних зображень плазми крові хворих на гострий перитоніт, у різні терміни спостереження (M±m)

Термін захворювання		Розповсюдженість перитоніту	
		Місцевий	Розповсюджений
Контроль		0,48 ± 0,08 n=8	
Доопераційний період		2,06 ± 0,06 n=8 p <sub>2</sub> <0,001	2,41 ± 0,08 n=9 p <sub>2</sub> <0,001; p <sub>3</sub> <0,01
Ранній післяопераційний період	1-а доба	1,67 ± 0,11 n=8 p<0,05; p <sub>2</sub> <0,001	2,12 ± 0,08 n=9 p<0,05; p <sub>2</sub> <0,001; p <sub>3</sub> <0,01
	2-4-а доби	0,71 ± 0,08 n=8 p<0,001; p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> >0,05	1,32 ± 0,07 n=8 p<0,001; p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,001; p <sub>3</sub> <0,001
	5-7-а доби	0,48 ± 0,07 n=7 p>0,05; p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,01	0,77 ± 0,07 n=7 p<0,001; p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,05; p <sub>3</sub> <0,05
	8-10-а доби	0,33 ± 0,05 n=6 p>0,05; p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> >0,05	0,44 ± 0,05 n=6 p<0,01; p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> >0,05; p <sub>3</sub> >0,05

Примітка. n – кількість спостережень; p – порівняно з попереднім показником; p<sub>1</sub> – порівняно з доопераційними показниками; p<sub>2</sub> – порівняно з показниками контролю; p<sub>3</sub> – порівняно з показниками за місцевий перитоніт

лікарню, з переважанням за гострого деструктивного панкреатиту та гострого розповсюдженого перитоніту. На першу добу, після проведення оперативного втручання та розпочатого медикаментозного лікування, відмічається подібна картина, проте показники значно менші. На 2-4-у доби спостерігається стрімке зниження показників за гострого апендициту та холециститу. На відміну від попередніх термінів спостереження, відмічається переважання показників за набрякової форми гострого панкреатиту порівняно із місцевим перитонітом. Подібна динаміка відмічається на 5-7-у та 8-10-у доби.

У хворих на гострий апендицит, на відміну від іншої гнійно-запальної патології, спостерігається переважання показників оптичних параметрів

розподілу інтенсивності лазерних зображень плазми крові за катаральної форми над деструктивною, у всі терміни спостереження.

Отже, кожна окрема гнійно-запальна патологія органів черевної порожнини має різні показники оптичних параметрів розподілу інтенсивності лазерних зображень плазми, у порівнянні з нормою, а також свої особливості, проте динаміка цих показників однакова. Це дає можливість застосовувати методи лазерної спектроскопії для ранньої діагностики гострої гнійно-запальної патології органів черевної порожнини виборі оптимальної хірургічної тактики та моніторингу загального стану пацієнтів у ранньому післяопераційному періоді.

## Висновки

1. У хворих на гостру гнійно-запальну патологію органів черевної порожнини, відмічаються найвищі статистичні моменти координатних розподілів інтенсивності лазерних зображень плазми крові на момент встановлення діагнозу, із переважанням показників ексцесу розподілів інтенсивності лазерних зображень, які після виконання оперативного втручання та на фоні консервативної терапії поступово знижуються.

2. Для гострого деструктивного холецистити, панкреатиту та розповсюдженого перитоніту характерні найвищі статистичні моменти координатних розподілів інтенсивності лазерних зображень плазми крові, а для гострого катарального холецистити, набрякового панкреатиту та місцевого перитоніту - найнижчі.

3. Для гострого катарального апендициту, на відміну від інших гнійно-запальних захворювань органів черевної порожнини, характерні найвищі значення статистичних моментів вищих порядків розподілу інтенсивності лазерних зображень плазми крові, а для гострого деструктивного апендициту - найнижчі.

4. Для гострого деструктивного панкреатиту та розповсюдженого гнійно-фібринозного перитоніту характерні максимальні значення асиметрії та ексцесу, які характеризують розподіл інтенсивності лазерних зображень мазків плазми крові.

## Перспективи подальших досліджень

Вважаємо за доцільне дослідити та порівняти статистичні моменти розподілу інтенсивності лазерних зображень плазми крові у хворих на іншу гостру хірургічну патологію органів черевної порожнини.

**Література.** 1. *Лазерна поляризаційна морфологія біологічних тканин: статистичний і фрактальний підходи* / [Ушенко О.Г., Пішак В.П., Ангельський О.В., Ушенко Ю.О.]. – Чернівці: Колір-Друк, 2007. – 341 с. 2. *Післяопераційні ускладнення у пацієнтів із гострим деструктивним холециститом* / В.М. Трач, О.М. Сироїд, В.І. Коломійцев [та ін.] // Львівський медичний часопис. – 2008. - № 3. – С. 128-131. 3. *Плегуца О.М. Деструктивний панкреатит: основи комплексного лікування* / Плегуца О.М., Сидорчук Р.І., Плегуца М.Д.; Чернівці: БДМУ, 2008. – 260 с. (іл.). 4. *Савельев В.С. Руководство по неотложной хирургии органов брюшной полости*; под ред. В.С. Савельева. – М.: Издательство “Триада-Х”, 2004. – 640 с. 5. *Сучасні аспекти патогенезу, діагностики, хірургічного лікування перитоніту* / Ю.Б. Куцик, В.П. Федоренко, Ю.І. Шаваров [та ін.] // Укр. ж. хірургії. – 2009. - № 4. – С. 92-97. 6. *Тяжелые осложнения острого аппендицита* / Д.Г. Мустафин, С.П. Иванов, А.Т. Шамгунов [и др.] // Хирургия. - 2006. - № 12. - С. 43-46. 7. *Ushenko A.G. Laser Polarimetry of Biological Tissue Principles and Applications* / A.G. Ushenko, V.P. Pisshak // Coherent-Domain Optical Methods. Biomedical Diagnostics, Environmental and Material Science. – 2004. – P. 67-69.

## ИЗМЕНЕНИЕ ОПТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ЛАЗЕРНОЙ ПОЛЯРИМЕТРИИ ПЛАЗМЫ КРОВИ ПРИ ОСТРОЙ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ ОРГАНОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ

*А. И. Иващук, А. Г. Ушенко, В. Ю. Бодяка, И. К. Морар*

**Резюме.** Исследовано статистические моменты координатных распределений интенсивности лазерных изображений плазмы крови у больных с острыми гнойно-воспалительными заболеваниями органов брюшной полости. Отмечено наивысшие статистические моменты координатных распределений интенсивности микроскопических лазерных изображений плазмы крови на момент установления диагноза, с преобладанием показателей эксцесса распределений интенсивности лазерных изображений, которые после выполнения оперативного вмешательства и на фоне консервативного лечения постепенно снижаются. Для острого катарального аппендицита, деструктивного холецистита и панкреатита, а также распространенного гнойно-фибринозного перитонита характерны максимальные статистические моменты координатных распределений интенсивности лазерных изображений плазмы крови, с преобладанием показателей за острый деструктивный панкреатит. Наличие одинаковой динамики и разной величины показателей оптических параметров лазерных изображений плазмы крови дает возможность использовать методы лазерной спектрофотополариметрии в ранней диагностике острой гнойно-воспалительной патологии органов брюшной полости, выборе оптимальной хирургической тактики и мониторинге общего состояния пациентов в раннем послеоперационном периоде.

**Ключевые слова:** острая гнойно-воспалительная патология органов брюшной полости, статистические моменты, асимметрия, эксцесс, лазерные изображения, плазма крови.

## CHANGE OF LASER POLARIMETRY OPTICAL PARAMETERS OF BLOOD PLASMA IN CASE OF ACUTE SUPPURATIVE INFLAMMATION OF ABDOMINAL CAVITY ORGANS

*O. I. Ivashchuk, O. H. Ushenko, V. Yu. Bodyaka, I. K. Morar*

**Abstract.** In the work there have been explored statistics of intensity coordinate distribution of blood plasma laser images of patients ill with acute suppurative inflammation of abdominal cavity organs. It has been established that the moment of making a diagnosis is characterized by the highest statistical indices of intensity coordinate distribution of microscopic laser images of blood plasma with prevalence of excess distribution indices of laser images intensity which gradually decrease after surgical intervention and conventional treatment. Acute congestive appendicitis, destructive cholecystitis and pancreatitis as well as spread suppurative fibrinogenous peritonitis are characterized by maximal indices of statistical coordinate distribution of blood plasma laser images with prevalence of acute destructive pancreatitis indices. Similar dynamics and different optical parameter indices of intensity distribution of blood plasma laser images make it possible to use laser spectrophotopolarimetry methods for early diagnostics of acute suppurative inflammations of abdominal cavity organs, choice of optimal surgical tactics as well as monitoring of general patients' state over the early postoperative period.

**Key words:** acute suppurative inflammation of abdominal cavity organs, statistical indices, asymmetry, excess, laser images, blood plasma.

**Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)  
Yuriy Fedkovych National University (Chernivtsi)  
Krasyliv District Central Hospital (Khmelnysky Region)**

*Clin. and experim. pathol. - 2010. - Vol. 9, №2 (32). - P.18-25.*

*Надійшла до редакції 25.05.2010*

*Рецензент – проф. ЧХХХХХХХХХХХ*

*© О. І. Иващук, О. Г. Ушенко, В. Ю. Бодяка, І. К. Морар, 2010*

УДК 616.12–009.72:616.127–005.4–07

Т. О. Глацук  
В. К. Тащук  
І. І. Глацук  
І. В. Малишевська  
І. Є. Давидок

## АНАЛІЗ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ ЕЛЕКТРИЧНОЇ НЕСТАБІЛЬНОСТІ ШЛУНОЧКІВ ТА МІОКАРДІАЛЬНОЇ ІШЕМІЇ В ПАЦІЄНТІВ ЗІ СТАБІЛЬНОЮ СТЕНОКАРДІЄЮ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці  
Чернівецький обласний клінічний кардіологічний диспансер

**Ключові слова:** стабільна стенокардія, міокардіальна ішемія, електрична нестабільність.

**Резюме.** Із метою визначення і кількісної оцінки епізодів міокардіальної ішемії обстежено 224 хворих із гострими та хронічними формами ішемічної хвороби серця. Встановлено, що хворі на стабільну стенокардію з ознаками електричної нестабільності шлуночків характеризуються значним зниженням коронарного резерву за даними навантажувальних тестів.

### Вступ

Упродовж останніх десятиріч ішемічна хвороба серця (ІХС) продовжує залишатись основною причиною високої смертності та інвалідизації населення в Україні та багатьох індустріально розвинутих країнах світу і є серйозною медико-економічною проблемою [2]. Успішне її вирішення залежить від розуміння механізмів розвитку захворювання та можливостей прогнозування ускладнень, що визначає лікарську тактику та вибір адекватної терапії [1, 3]. У літературі достатньо вивчений і обґрунтований взаємозв'язок ішемії з ектопічною активністю міокарда у хворих на нестабільну стенокардію та інфаркт міокарда [5, 7]. Дослідженню цих явищ у пацієнтів зі стабільною стенокардією (СС) приділяється менше уваги [4].

### Мета дослідження

Вивчити залежність частоти виявлення ознак електричної нестабільності шлуночків від наявності міокардіальної ішемії (МІ) у пацієнтів зі стабільною стенокардією.

### Матеріал і методи

Обстежено 224 хворих, госпіталізованих у Чернівецький обласний клінічний кардіологічний диспансер із гострими та хронічними формами ІХС. Гострий інфаркт міокарда (ГІМ) діагностовано в 32 (14,3%) осіб, нестабільну стенокардію (НС) - в 59 (26,3%), стабільну стенокардію (СС) - в 133 (59,4%) випадках. Згідно з класифікацією Канадської асоціації кардіологів, пацієнтів із СС було розділено на групи: СС I функціонального класу (ФК) виявлено у 41 (18,3%) хворого, СС II ФК - у 47 (21,0%), СС III ФК - у 45 (20,1%) пацієнтів.

З метою визначення і кількісної оцінки епізодів міокардіальної ішемії використано 24-годинне безперервне моніторування ЕКГ за Холтером, яке проводилось за стандартною методикою.

### Обговорення результатів дослідження

За результатами холтерівського моніторування (ХМ) епізоди зміщення сегмента ST ішемічного типу зареєстровані у 101 (75,9%) випадку з 133 обстежених хворих на СС. Ішемічні зміни за час добового моніторування ЕКГ були відсутні в 32 (24,1%) випадках. Виключно безбольову ішемію міокарда (ББІМ) виявлено у 44 пацієнтів, поєднання больової ішемії міокарда (БІМ) та ББІМ - в 42, ізольовану БІМ - у 15 випадках, що становило 33,0%, 31,6% та 11,3% від загальної кількості хворих на СС (рис. 1).

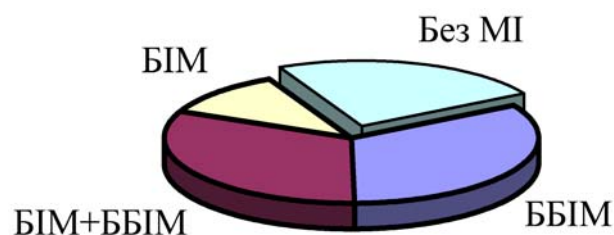


Рис. 1. Розподіл хворих на СС залежно від результату ХМ ЕКГ

Оцінка поширеності ізольованої ББІМ залежно від ФК СС, свідчить про поступове зменшення кількості пацієнтів із виключно безбольовими девіаціями сегмента ST зі зростанням ФК СС :

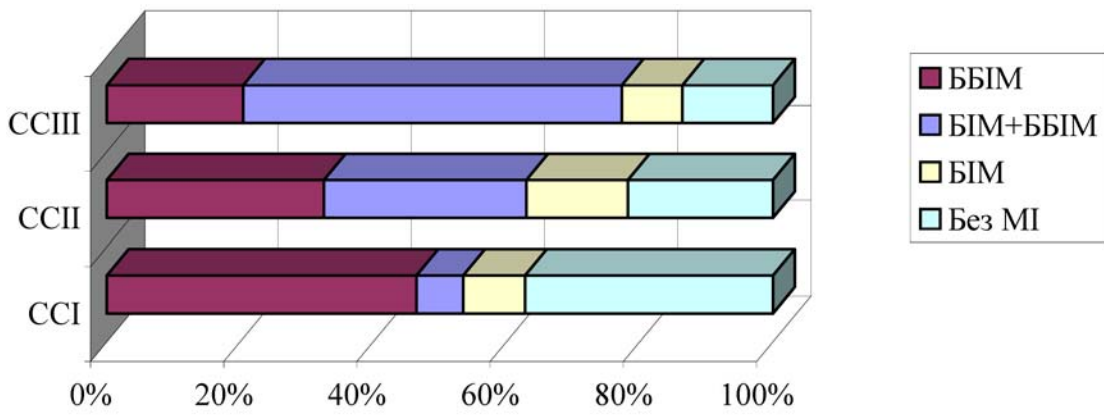


Рис. 2. Розподіл хворих із різним ФК СС залежно від результату ХМ ЕКГ

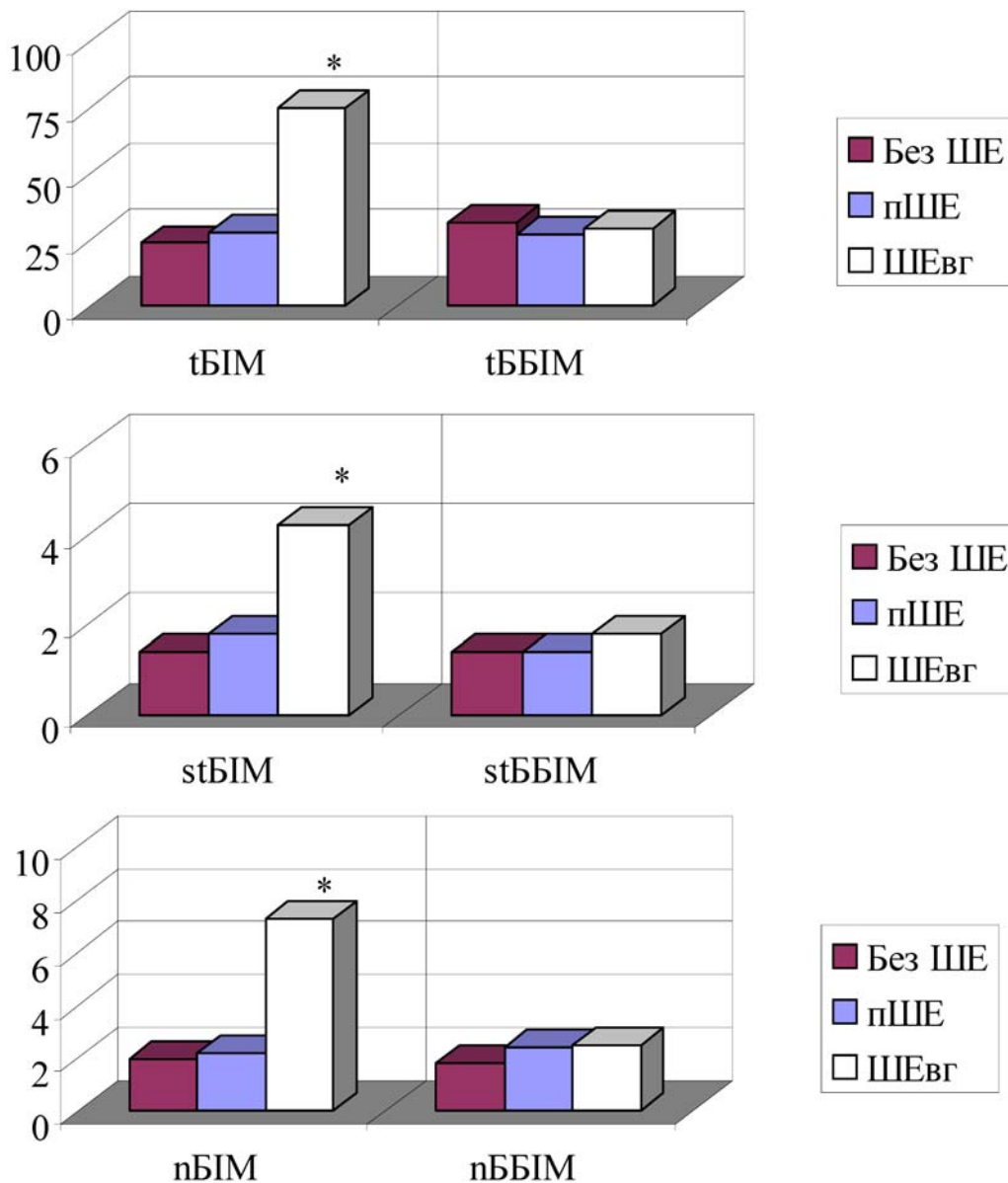


Рис. 3. Показники БІМ та ББІМ у хворих на СС без ШЕ, з пШЕ та ШЕвг за результатами ХМ ЕКГ

46,5%, 32,6% та 20,5% хворих на СС I, II та III ФК, відповідно. Поєднання обох типів міокардіальної ішемії (МІ) (з болями та без болей) рідше всього зустрічалось у пацієнтів зі СС I ФК (7,0%),

значно частіше у хворих на СС II ФК (30,4%) і максимальна кількість випадків реєструвалась у пацієнтів зі СС III ФК (56,8%). Тобто, з зростанням ФК стенокардії зменшувалася кількість ізо-

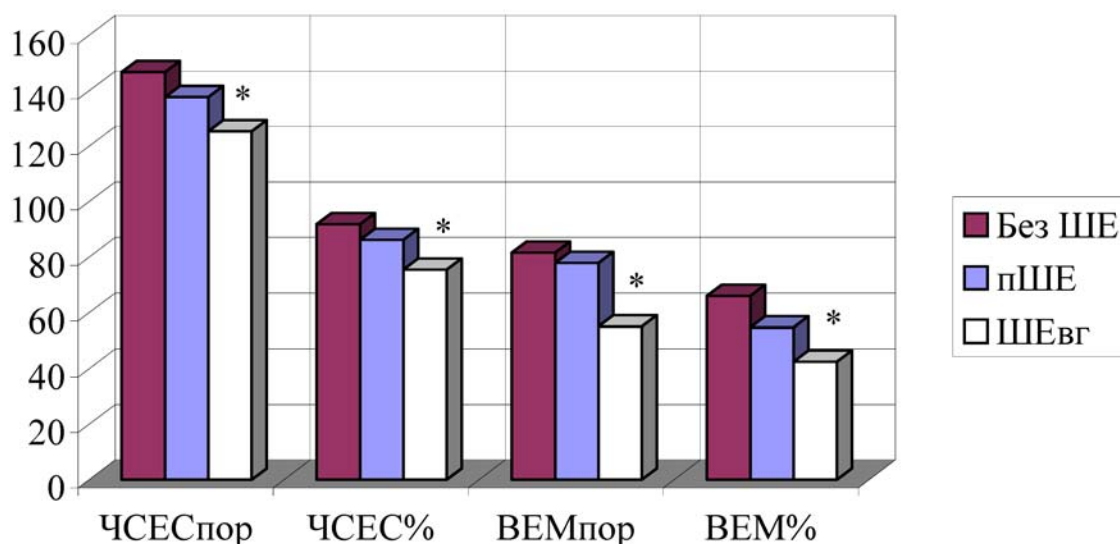


Рис. 4. Показники толерантності до фізичного навантаження за даними ЧСЕС та ВЕМ у хворих на СС без ШЕ, з пШЕ та ШЕвг за результатами ХМ ЕКГ

льованих безболіових форм ІХС і збільшувалася частота “змішаних” форм ІХС, що відбувалось, очевидно, за рахунок появи та збільшення частоти боліових нападів. Виключно БІМ у обстежених хворих спостерігалася рідко: частота її виявлення складала 9,3%, 15,2% та 9,1%, відповідно у хворих на СС І, ІІ та ІІІ ФК. Кількість пацієнтів без епізодів МІ за час ХМ ЕКГ була найвищою в групі СС І ФК (37,2%), поступово зменшувалася для СС ІІ ФК (21,8%) і була мінімальною серед хворих на СС ІІІ ФК (13,6%). Поширеність різних типів МІ в залежності від ФК СС наведено на рис. 2.

Загальна кількість епізодів МІ у хворих на СС упродовж доби становила в середньому  $2,9 \pm 0,3$ , добова тривалість у всіх ішемічних епізодів –  $35,8 \pm 6,6$  хв, максимальна глибина депресії сегмента ST –  $1,5 \pm 0,1$  мм.

Аналіз показників БІМ та ББІМ у хворих на СС залежно від наявності проявів електричної нестабільності шлуночків, як наведено на рис. 3, свідчить про достовірно більшу частоту, тривалість та вираженість епізодів БІМ у пацієнтів зі шлуночковими екстрасистолами (ШЕ) високих градацій (ШЕвг) порівняно з хворими без шлуночкових порушень ритму ( $7,3 \pm 1,3$  проти  $2,0 \pm 0,2$  епізодів/добу,  $p < 0,001$ ;  $75,1 \pm 12,5$  проти  $23,8 \pm 6,3$  хв/добу,  $p < 0,001$ ;  $4,2 \pm 1,1$  проти  $1,4 \pm 0,2$  мм,  $p < 0,001$ ). Аналогічні зміни показників БІМ відмічались у пацієнтів із поодинокими ШЕ (пШЕ), але дані достовірно не розрізнялись:  $2,2 \pm 0,4$  епізодів/добу ( $p > 0,5$ ),  $28,2 \pm 5,9$  хв/добу ( $p > 0,5$ ),  $1,8 \pm 0,2$  мм ( $p > 0,1$ ). Не виявлено статистично достовірної різниці добової кількості, тривалості та глибини депресії сегмента ST для епізодів ББІМ у хворих

без ШЕ, з пШЕ та з ШЕвг:  $1,8 \pm 0,2$ ,  $2,4 \pm 0,3$  ( $p > 0,1$ ) та  $2,5 \pm 0,4$  епізодів/добу ( $p > 0,1$ );  $31,5 \pm 6,7$ ,  $27,4 \pm 4,7$  ( $p > 0,5$ ) та  $29,3 \pm 5,8$  хв/добу ( $p > 0,5$ );  $1,4 \pm 0,1$ ,  $1,4 \pm 0,1$  ( $p > 0,5$ ) та  $1,8 \pm 0,3$  мм ( $p > 0,2$ ), відповідно.

При вивченні показників навантажувальних тестів, які об’єктивізують коронарний резерв, у вказаних групах встановлено, що ЧСЕС порогова, ЧСЕС%, ВЕМ порогова, ВЕМ% були достовірно нижчими у пацієнтів зі ШЕвг у порівнянні з хворими без ШЕ ( $125,4 \pm 5,1$  проти  $146,7 \pm 4,7$  імп/хв,  $p < 0,001$ ;  $75,4 \pm 3,2$  проти  $91,8 \pm 2,9\%$ ,  $p < 0,001$ ;  $55,0 \pm 6,8$  проти  $81,6 \pm 6,2$  Вт,  $p < 0,001$ ;  $42,5 \pm 4,5$  проти  $66,0 \pm 4,1\%$ ,  $p < 0,001$ ), як наведено на рис. 4. Ці показники мали аналогічну, але статистично недостовірну тенденцію у пацієнтів із пШЕ ( $137,7 \pm 4,6$  імп/хв,  $p > 0,1$ ;  $86,2 \pm 2,8\%$ ,  $p > 0,1$ ;  $77,9 \pm 5,7$  Вт,  $p > 0,5$ ;  $54,7 \pm 3,7\%$ ,  $p > 0,1$ ).

Таким чином, за результатами ХМ ЕКГ у хворих на СС найбільш часто зустрічались виключно безболіові девіації сегмента ST (33,0% випадків), дещо рідше реєструвалося поєднання обох типів МІ (з болями та без болей) – 31,6% випадків і найменш часто зустрічались випадки, коли зміщення сегмента ST відбувалось тільки під час нападу стенокардії (11,3%). Зі зростанням ФК СС і, відповідно, зниженням толерантності до фізичного навантаження, збільшувались частота виявлення епізодів МІ, а також їх кількість, тривалість та глибина депресії сегмента ST. При цьому переважно безболіова форма ІХС, з зростанням ФК поступово переходила в форму ІХС, при якій виникали як епізоди БІМ, так і ББІМ. За даними літератури [2, 4, 6, 7], при співставленні результатів коронарографії та ХМ встановлено, що безболіові форми ІХС найбільш часто вияв-



ляються при мінімальному ураженні коронарного русла, а для пацієнтів, у яких поряд з ББМ відмічається БМ, характерне значне пошкодження вінцевих судин і втягнення у процес двох та більше коронарних артерій. Добова кількість та сумарна тривалість епізодів як БМ, так і ББМ також залежить від поширеності та вираженості атеросклеротичних змін і є максимальною при ураженні кількох вінцевих артерій, що співпадає з отриманими нами результатами.

### Висновок

Хворі на СС з ознаками електричної нестабільності шлуночків характеризуються значним зниженням коронарного резерву за даними навантажувальних тестів, а також збільшенням добової кількості епізодів БМ, їх тривалості та глибини ішемічної депресії сегмента ST за результатами ХМ ЕКГ.

### Перспективи подальших досліджень

Подальші дослідження в цьому напрямку є перспективними, оскільки дозволять розробити оптимальні схеми медикаментозної корекції в різних груп пацієнтів.

**Література.** 1. Адамян К.Г. Безболевая ишемия миокарда в раннем постинфарктном периоде: клиническое и прогностическое значение (Адамян К.Г., Айрапетян Г.Г., Тер-Григорян В.Р., Бадалян Н.Г.) // Кардиология. - 1998. - № 10. - С. 22-25. 2. Амосова Е.Н. Клиническая кардиология. - Т. 2. - К.: Здоров'я, 2002. - 992 с. 3. Иванов А.П. Некоторые особенности аритмий при стабильном течении стенокардии по данным суточного мониторирования ЭКГ (Иванов А.П., Леонтьев В.А., Эльгардт И.А.) // Вестник аритмологии. - 2000. - № 12. - С. 32-34. 4. Марцевич С.Ю. Преходящая ишемия миокарда у больных хронической ишемической болезнью сердца: сравнение различных признаков и методов выявления (Марцевич С.Ю., Загребельный А.В., Кутищенко Н.П. [и др.] ) // Кардиология. - 2002. - № 11. - С. 9-12. 5. Сайгитов Р.Т., Глезер М.Г., Семенов Д.П. и др. Прогнозирование госпитальных исходов при остром коронарном синдроме (Сайгитов Р.Т., Глезер М.Г., Семенов Д.П. [и др.] ) // Российский кардиологический журнал. - 2006. - №

2. - С. 42-49. 6. G. Guagliumi. Emerging data and decision for optimizing STEMI management: the European perspective (G. Guagliumi) // Eur. Heart J.- Suppl., June 1, 2009. - 11(suppl\_C).- P. 19 - C24. 7. Moreno R., Rey J.R., Cantalapiedra J.L. et al. Predictors of multivessel disease in cases of acute chest pain (Moreno R., Rey J.R., Cantalapiedra J.L. [et al. ] )// Int. J. Cardiol. - 2004. - Vol. 65, № 2. - P. 157-162.

### АНАЛИЗ ВЗАИМОСВЯЗИ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ ЖЕЛУДОЧКОВ И МИОКАРДИАЛЬНОЙ ИШЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

Т. А. Илащук, В. К. Ташук, И. И. Илащук,  
И. В. Малышевская, И. Э. Давыдок

**Резюме.** С целью определения и количественной оценки эпизодов миокардиальной ишемии обследовано 224 пациента с острыми и хроническими формами ишемической болезни сердца. Установлено, что пациенты со стабильной стенокардией с признаками электрической нестабильности желудочков характеризуются значительным снижением коронарного резерва согласно данным нагрузочных тестов.

**Ключевые слова:** стабильная стенокардия, миокардиальная ишемия, электрическая нестабильность.

### ANALYSES OF CORRELATION BETWEEN ELECTRICAL VENTRICLE INSTABILITY AND MYOCARDIAL ISCHEMIA IN PATIENTS WITH STABLE ANGINA PECTORIS

T. O. Ilashchuk, V. K. Tashchuk, I. I. Ilashchuk,  
I. V. Malishevskaya, I. Ye. Davydok

**Abstract.** 224 patients with acute and chronic forms of ischemic heart disease have been investigated. With the purpose to determination and quantities evaluation of myocardial ischemia episodes. It has been determined that the patients with stable angina and signs of electrical ventricle instability are characterized with the prominent decrease of coronary reserve according to the data of loading tests.

**Key words:** stable angina, myocardial ischemia, electrical instability.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)  
Municipal Polyclinic №1 (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol.- 2010.- Vol.9, №2 (32).-P.26-29.

Надійшла до редакції 25.05.2010

Рецензент – проф. О. І. Волошин

© Т. О. Илащук, В. К. Ташук, И. И. Илащук, И. В. Малышевская,  
И. Э. Давыдок, 2010

УДК 616-053.2-056.22-06:546.4/5+546.79

**О. К. Колоскова**Буковинський державний медичний  
університет, м.Чернівці**ВПЛИВ ЕКОПАТОЛОГІЧНИХ ЧИННИКІВ  
НИЗЬКОЇ ІНТЕНСИВНОСТІ НА  
ФОРМУВАННЯ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЧНОЇ  
ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ ПАТОЛОГІЇ В ДІТЕЙ**

**Ключові слова:** екологічні чинники,  
гастродуоденальна патологія,  
гепатобіліарна патологія, імуні-  
тет, діти.

**Резюме.** Проведено клініко-епідеміологічний аналіз особливостей перебігу гастроентерологічної і гепатобіліарної патології у 83 дітей у різних екологічних умовах проживання, представлених зонами забруднення ґрунту малими дозами сполук важких металів. Показано, що за умови проживання на територіях підвищеного ризику формування екозалежної патології в пацієнтів із гастроентерологічною патологією вірогідно зростає ризик порушень із боку печінки, формування дизімунної відповіді та порушень мікробіоценозу кишечника. При хронічному низькоінтенсивному забрудненні ґрунту сполуками важких металів у зонах проживання дітей відбувається накопичення цих поллютантів у біосередовищах до рівнів, що є токсичними для підростаючого організму.

**Вступ**

Формування та збереження здоров'я окремої людини та нації в цілому – складний і багатфакторний процес, який, у кінцевому рахунку, визначається тріадою, що включає генетичні фактори, якість життя та впливові стимули навколишнього середовища [7], хоча визначення їх особистого внеску в етіопатогенез конкретних захворювань через складність взаємодії у кожному конкретному випадку представляє складну задачу [9].

Основні принципи екологічної епідеміології – наукової дисципліни, що вивчає впливи несприятливих факторів довкілля на здоров'я населення, базуються на біологічному та географічному ототожненні, специфічності ефекту та інших показників, що відображують особливості впливів тих чи інших несприятливих агентів навколишнього середовища на організм [4,8]. Разом із тим, слід відмітити, що наразі досягнення аналітичної епідеміології ще не одержали широкого впровадження в наукових розробках, де використовується переважно найпростіший описувальний метод.

Виходячи з цього, проблему виявлення екозумовлених змін [3], а також проведення еколого-епідеміологічного моніторингу за групами дітей підвищеного ризику формування екозалежної патології [1], до якої повною мірою слід віднести гастроентерологічну, слід визнати актуальною та перспективною, оскільки її вирішення шляхом розробки та впровадження лікувально-профілак-

тичних заходів дозволить досягти контролю над екологічною компонентою дитячого здоров'я.

**Мета дослідження**

Дослідити особливості екозалежної патології гастродуоденальної та гепатобіліарної зони в дітей для обґрунтування адаптаційно-профілактичних заходів у регіонах поєданого забруднення довкілля антропогенними екотоксикантами малої інтенсивності.

**Матеріал і методи**

Сформовано когорту з 83 пацієнтів, які отримували стаціонарне лікування в гастроентерологічних відділеннях обласної дитячої лікарні №2 та міської дитячої лікарні м.Чернівці з приводу патології органів шлунково-кишкового тракту та гепатобіліарної системи. Серед обстежених 45,8% становили хлопчики, а дівчатка – 54,2%. Середній вік обстежених дітей сягав 10,6±0,3 року, серед них 73,4% пацієнтів проживали в м.Чернівці, а 26,5% дітей – у сільських районах області. Виходячи з екологічної характеристики місць проживання обстежених дітей сформовано три клінічні групи. Першу (I) утворили 38 пацієнтів, що проживали на територіях підвищеного ризику формування екозалежних захворювань, а до складу II групи увійшло 23 дітей, які мешкали у регіонах міста, які не мали несприятливої екологічної характеристики. Насамкінець, контрольну групу сформували 22



дитини із гастроентерологічною патологією, що мешкали у сільських регіонах. За основними показниками групи порівняння були співставлювані.

Обстеженим пацієнтам, окрім загальноприйнятих методик обстеження (загальноклінічних, біохімічних, мікробіологічних, рентгенологічних, функціональних) проводили додаткові комплекси обстеження, що включали імунологічні тести I-II рівнів і токсикометричні дослідження. Останні передбачали визначення парним методом вмісту в дуоденальному соку, випорожненнях, сечі та венозній крові марганцю, заліза, кобальту, нікелю, міді, цинку, кадмію та свинцю, а також визначення вмісту вказаних важких металів у ґрунтах в місцях проживання методом атомно-абсорбційної спектроскопії на спектрофотометрі СФ-115М (лабораторія хіміко-аналітичних досліджень ДП НДІ медико-екологічних проблем МОЗ України).

Одержані результати дослідження аналізувалися за допомогою комп'ютерних пакетів "STATISTICA" StatSoft Inc. та Excel XP для Windows на персональному комп'ютері з використанням параметричних і непараметричних методів обчислення. Оцінка ризику реалізації події проводилася з урахуванням вірогідності величин відносного (ВР), атрибутивного ризиків (АР) та співвідношення шансів (СШ) із визначенням 95% довірчого інтервалу (95%ДІ).

### Обговорення результатів дослідження

При надходженні до стаціонару скарги астеновегетативного характеру пред'являли 48,6±8,1% представників I групи та 65,2% представників II групи (P>0,05), а на диспепсію скаржилися відповідно 91,8% та 91,2% дітей (P>0,05). Блідість шкірних покривів реєструвалася в 40% пацієнтів обох клінічних груп, витончення підшкірно-жирового шару спостерігалася в половини пацієнтів груп порівняння, проте в дітей, що проживали в екологічно сприятливіших умовах помешкання, спостерігалася тенденція до більшого відсотку випадків мікрополіаденії периферійних груп лімфатичних вузлів (46,2±10,4% проти 26,9±7,2% у I клінічній групі (P>0,05). Болочість та чутливість при пальпації живота відмічали 85,7±5,7% дітей I та 76,2±8,9% II клінічної групи (P>0,05), зокрема в правому підреберрі відповідно цей відсоток становив 5,3±3,6% та 9,1±6,0% (P>0,05), а частка випадків збільшення печінки в I клінічній групі сягала 22,7±6,8%, а у II групі порівняння – 35,7±10,0% (P>0,05) випадків.

Разом із тим спостерігалися відмінності між представниками I групи та пацієнтами з сільсь-

кої місцевості (III група), що відображували негативний вплив факторів урбанізації на здоров'я дітей. Зокрема, це виражалося в меншому відсотку природного вигодовування, частіших випадків аномалії конституції та алергійних захворювань і реакцій, дефіциту фізичного розвитку та порушень формування постави, відносно частіших випадках гепатомегалії.

Між групами порівняння встановлено тенденцію до переважання функціональних розладів травної системи (функціональні захворювання шлунка, кишечника, диспанкреатизм, дискінезії жовчовидільних шляхів) серед представників II клінічної групи, а тенденцію до переважання органічних захворювань (хронічного гастриту, гастродуоденіту та холецистохолангіту) – у сільських мешканців. Водночас, хронічний персистуючий гепатит реєструвався виключно в пацієнтів I клінічної групи, що мешкали в регіонах, віднесених до цинк-свинцево-мідно-стронцієвої геоаномалії.

Аналіз гемограми периферійної крові дозволив виявити вірогідно нижчий показник вмісту еритроцитів у I групі порівняно з представниками III групи (3,8±0,04 Т/л проти 4,0±0,09 Т/л (P<0,05), а також вірогідно вищі показники АлАТ, АсАТ і вірогідно нижчі – вмісту загального білку та сулемової проби за даними біохімічного дослідження. Напевне, такі розбіжності можна було розглядати як екологічно зумовлені з огляду на відсутність істотних відмінностей за іншими клініко-параклінічними даними.

Діагностична цінність біохімічних результатів як біотесту на наявність несприятливого екологічного оточення дітей характеризувалася наступними клініко-епідеміологічними показниками: для загального білку <76 г/л – абсолютний ризик (АР)=10%, відносний ризик (ВР)=1,2 (95%ДІ 0,5-3,0), співвідношення шансів (СШ)=1,5 (95% ДІ 0,2-11,5); для АлАт≥0,25 Од/мл - АР=28%, ВР=1,9 (95%ДІ 1,1-3,3), СШ=3,3 (95% ДІ 0,9-11,4); для АсАТ≥0,2 Од/мл - АР=39%, ВР=1,8 (95%ДІ 0,4-7,3), СШ=8,0 (95% ДІ 0,3-25,7).

Проведений порівняльний аналіз результатів імунограми крові показав, що в цілому, за основними її показниками статистично вірогідних відмінностей в групах порівняння виявлено не було. Найвищим виявився відносний вміст клітин, функція яких асоціює з Т-хелперною, в пацієнтів із сільських регіонів області, а найнижчим – у представників I клінічної групи (відповідно 27,8±5,1% проти 22,7±3,0%, P>0,05). Поряд із цим, встановлені вірогідні середньої сили зво-

ротні кореляційні зв'язки відносного вмісту Т-лімфоцитів із рівнем АлАт ( $r=-0,6$ ,  $P=0,05$ ) та АсАТ ( $r=-0,6$ ,  $P=0,4$ ), що, з одного боку, підтверджувало наявність асоціативних зв'язків між механізмами антитоксичного та імунологічного захисту організму в умовах несприятливого екологічного оточення, а з іншого, - дозволяло підтвердити імуносупресивний характер змін за умов помешкання в регіонах підвищеного ризику формування екозалежної патології. Показникам гуморальної ланки імунної відповіді притаманними були ознаки помірно вираженої антигенемії в представників І клінічної групи, що супроводжуються підвищенням синтезу IgM, а також тенденція до пригнічення синтезу імуноглобулінів вторинної імунної відповіді.

Виходячи з результатів токсикометричних досліджень біосередовищ пацієнтів із гастроентерологічною патологією в різних екологічних умовах проживання можна було припустити різні механізми елімінації сполук важких металів з організму [6]. Так, сполуки важких металів, що містяться в ґрунті, асоціюють із формуванням переважно функціональних захворювань шлунково-кишкового тракту. Потрапляючи в організм, вони накопичуються в різних біосередовищах та мають переважні шляхи елімінації з калом та сечею.

Разом із тим, показники вмісту в сечі та крові сполук свинцю в пацієнтів І та ІІ груп можна віднести до інтоксикаційних, а марганцю – до „носійства” [5]. Вміст кадмію в крові дітей І і ІІ груп також визначався як „носійство”, так само як і вміст марганцю в сечі та крові представників основних груп. Вміст нікелю в сечі обстежених дітей не перевищував нормального, проте в крові сягав показників „носійства”. Вміст свинцю у калі пацієнтів І групи виявився вищим, ніж свідчать аналогічні дослідження в новонароджених у промислових регіонах України [2].

Складний характер встановлених кореляційних взаємозв'язків окремих функціональних показників печінки із результатами токсикометричних досліджень пояснювали тим, що, жовч та дуоденальний вміст, напевне, є накопичувальним середовищем, де відбувається зв'язування та знешкодження токсичних сполук, які за умови порушеної функції жовчовивідних шляхів «прориваються» в інші біосередовища та зумовлюють гепатотоксичну дію в пацієнтів із гастроентерологічною патологією.

Встановлений доволі різноплановий характер кореляційних зв'язків імунологічних та токсико-

метричних результатів обстеження дітей, який, з одного боку, підкреслював різні механізми елімінації чужорідних сполук з організму, а, з іншого, доводив значний вплив навіть малих доз сполук важких металів на механізми імунологічної відповіді організму, які набувають особливого значення при формуванні гастроентерологічної патології в дітей.

Показано, що хронічний контакт пацієнтів із патологією шлунково-кишкового тракту зі сполуками важких металів, що забруднюють ґрунти, супроводжується змінами мікробної флори кишечника та характеризується переважанням дисбактеріозу кишечника І та ІІ ступеня відносно дітей, що мешкають в регіонах із сприятливішою екологічною характеристикою. Ступінь порушення нормального мікробного пейзажу корелював із вмістом сполук нікелю ( $R=0,9$ ,  $P=0,06$ ), міді ( $R=0,9$ ,  $P=0,06$ ) та свинцю ( $R=-0,9$ ,  $P=0,06$ ) у сечі обстежених дітей, що також підтверджувало різні шляхи елімінації важких металів з організму та їх роль у формуванні порушень нормального мікробного пейзажу кишечника.

Показники клініко-епідеміологічного ризику формування дисбактеріозів кишечника в дітей з гастроентерологічною патологією, які мешкають у регіонах підвищеного ризику формування екозалежної патології, виявилися наступними: АР становив 14%, ВР - 1,2, а СШ дорівнювало 1,95.

## Висновки

1. Проживання в регіонах міста із підвищеним ризиком формування екозалежної патології порівняно із сільськими районами у когорті пацієнтів із гастродуоденальною патологією підвищує ризик розвитку відносного гепатоцитолізу та зниження білок-синтетичної функції печінки (показник співвідношення шансів становить 1,5 - 8,0).

2. В імунологічних показниках таких пацієнтів, які мешкають в умовах підвищеного ризику формування екозалежних захворювань, спостерігаються ознаки пригнічення клітинної ланки імунітету та зміни гуморальної ланки імунного захисту організму, які свідчать про тривалу антигенемію.

3. В екологічно несприятливих умовах зростає ризик формування дисбіотичних порушень мікрофлори кишечника в дітей із гастроентерологічною патологією (показник співвідношення шансів дорівнює 1,95).

4. Результати токсикометричних досліджень вмісту важких металів у біосередовищах дітей з гастродуоденальною патологією свідчать про їх

потенційно небезпечні концентрації навіть за умови низької інтенсивності впливу, що вимагає впровадження адаптаційно-профілактичних заходів з включенням ентеросорбції та інших превентивних заходів.

### Перспективи подальших досліджень

Провести динамічну мікробіологічну, токсикологічну та імунологічну оцінку ефективності різних варіантів адаптаційно-профілактичного лікування пацієнтів із гастроентерологічною патологією в різних екологічних умовах проживання.

**Література.** 1. Бердник О.В. Особенности влияния факторов навколишнього середовища на дітей різних віково-статевих груп / О.В. Бердник, Л.В. Серих, В.Ю. Зайковська // Довкілля та здоров'я (Environment & Health). - 1999. - №2 (9). - С. 11-14. 2. Білецька Е.М. Атмосферне забруднення промислових міст як фактор ризику неонатальних ускладнень новонароджених / Е.М. Білецька // Медичні перспективи. - 1999. - Т.IV, №2. - С. 77-79. 3. Рахманин Ю.А., Михайлович Р.И., Зайцева Н.В., Вайсман Я.И. Методи донозологічної діагностики екологічно обумовлених захворювань / Ю.А. Рахманин, Р.И. Михайлович, Н.В. Зайцева, Я.И. Вайсман // Гигиена и сан. - 2001. - №5. - С. 58-59. 4. Ревич Б.А. Об особенностях эколого-эпидемиологического изучения специфических экологически обусловленных изменений состояния здоровья человека / Б.А. Ревич // Гигиена и сан. - 2001. - №5. - С. 49-53. 5. Трахтенберг И.М. Тяжелые металлы как химические загрязнители производственной и окружающей среды (эколого-гигиенические аспекты) / И.М. Трахтенберг // Довкілля та здоров'я (Environment & Health). - 1997. - №2. - С. 48-51. 6. El-Missiry M.A. Prophylactic effect of melatonin on lead-induced inhibition of heme biosynthesis and deterioration of antioxidant systems in male rats / M.A. El-Missiry // J. Biochem. Mol. Toxicol. - 2000. - Vol. 14. - P. 57-62. 7. De Stanova B.L. Statistical issues in life course epidemiology / B.L. De Stanova, D. Nitsch, I.D.S. Silva // American Journal of epidemiology. - 2006. - Vol. 163, №1. - P. 84-96. 8. Rushton L. Evaluating evidence on environmental health risks / L. Rushton, P. Elliott // Br. Med. Bull. - 2003. - Vol. 68. - P. 113-128. 9. Vlahov D., Gibble E., Freudenberg N., Galea S. Cities and health: history, approaches, and key questions / D. Vlahov, E. Gibble, N. Freudenberg, S. Galea // Academic medicine. - 2004. - Vol. 79. - P. 1133-1138.

## ВЛИЯНИЕ ЭКОПАТОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НИЗКОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ НА ФОРМИРОВАНИЕ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКОЙ И ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ

Е. К. Колоскова

**Резюме.** Проведен клинико-эпидемиологический анализ особенностей течения гастроэнтерологической и гепатобилиарной патологии у 83 детей в различных экологических условиях проживания, представленных зонами загрязнения почвы малыми дозами соединений тяжелых металлов. Показано, что при условии проживания на территориях повышенного риска формирования экзозависимой патологии, у пациентов с гастроэнтерологической патологией достоверно возрастает риск нарушений со стороны печени, формирования дисиммунного ответа и нарушений микробиоценоза кишечника. При хроническом низкоинтенсивном загрязнении грунта соединениями тяжелых металлов в зонах проживания детей происходит накопление этих поллютантов в биосредах детей до уровней, которые являются токсическими для подрастающего организма.

**Ключевые слова:** экологические факторы, гастродуоденальная патология, гепатобилиарная патология, иммунитет, дети.

## INFLUENCE OF ECOPATHOLOGICAL FACTORS OF LOW INTENSITY ON THE DEVELOPMENT OF GASTROENTEROLOGICAL AND HEPATOBILIARY PATHOLOGY IN CHILDREN

О. К. Колоскова

**Abstract.** A clinico-epidemiological analysis of the peculiar features of the course of gastroenterological and hepatobiliary pathology in 83 children under various environmental conditions of habitation, represented by the zones of soil contamination with small doses of heavy metal compounds has been carried out. It was been shown that in case of residing in territories of a high risk of ecodependent pathology development in patients with gastroenterological pathology the risk of disorders increases reliably on the part of the liver, a formation of a dysimmune response and disorders of intestinal microbiocenosis. Accumulation of these pollutants in bioenvironment of children occurs to the levels which are toxic to the growing organism in case of chronic low-intensive soil contamination with heavy metals in the areas of children habitation.

**Key words:** ecological factors, gastroduodenal pathology, hepatobiliary pathology, immunity, children.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

*Clin. and experim. pathol.* - 2010. - Vol. 9, №2 (32). - P. 30-33.

Надійшла до редакції 25.05.2010

Рецензент – проф. ХХХХ ХХХХХХХ

© О. К. Колоскова, 2010

УДК 616.61–002.3–078.839

Л. В. Король  
Н. М. Степанова  
Л. Я. Мигаль

ДУ “Інститут нефрології НАМН  
України”, Київ

## СТАН ОКСИДАНТНО/ АНТИОКСИДАНТНОГО БАЛАНСУ КРОВІ У ЖІНОК З ІНФЕКЦІЄЮ СЕЧОВОЇ СИСТЕМИ

**Ключові слова:** оксидантні процеси, антиоксидантний захист, інфекція сечової системи, ускладнений пієлонефрит

**Резюме.** У роботі представлені дані про особливості змін оксидантно/антиоксидантного (О/А) балансу крові у пацієнток з інфекцією сечової системи (ІСС) залежно від перебігу пієлонефриту (ПН). Встановлено, що у хворих на ІСС виникає порушення О/А балансу крові, що характеризується активізацією оксидативних процесів на тлі змін антиоксидантного захисту. Особливості цього дисбалансу в крові пацієнток обумовлені перебігом захворювання – ускладнений ПН супроводжується підвищенням вмісту трансферину та зниженням пероксидазної активності крові порівняно з неускладненим ПН.

### Вступ

Останні роки в літературі на підставі клінічних та експериментальних робіт склалося досить цілісне уявлення про механізм розвитку інфекцій сечової системи (ІСС), починаючи зі спонтанного інфікування сечового тракту та порушень уродинаміки, закінчуючи біохімічними процесами на молекулярному рівні. Показано, що ураження нирки загального генезу відбувається внаслідок декількох причин і, в першу чергу, прямої дії бактерій, гіпоксії та запальної реакції. Запальне ураження органів пов'язане з “дихальним спалахом” у фагоцитах і створенням при цьому активних форм кисню, що уражують не тільки бактерії, але, ініціюючи оксидативні процеси, пошкоджують тканини нирки [1,3,6]. Отже формування процесу інфекційного запалення в нирках та сечових шляхах пов'язано з розвитком оксидативного стресу в клітинах нирки [2,6]. Раніше нами встановлена роль процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) в прогресуванні пієлонефриту (ПН) [1,4] та виявлені деякі особливості реагування білків-антиоксидантів у хворих на ПН [4,5].

### Мета дослідження

Вивчити особливості оксидантно/антиоксидантного (О/А) балансу крові у хворих на ІСС залежно від перебігу та ускладнень ПН.

### Матеріал і методи

Під час виконання даного дослідження обстежено 65 жінок з інфекцією в нирках та сечовивідних

шляхах віком від 18 до 60 років. Пацієнток було поділено на наступні групи: 1 група – 33 пацієнтки з неускладненим хронічним ПН, 2 група – 32 пацієнтки з ускладненим ПН. За ускладнений ПН вважали ПН, перебіг якого супроводжувався наявністю супутніх захворювань (цукровий діабет, гіпертонічна хвороба та/або анатомічних та функціональних зрушень. За неускладнений ПН вважали ПН, перебіг якого не супроводжувався наявністю вищеперелічених ознак. Результати порівнювали з контрольними даними, отриманими при обстеженні 30 пацієнток того ж віку.

Поряд зі звичайними клініко-лабораторними дослідженнями у хворих вивчали показники О/А балансу в крові. Кров для дослідження брали з ліктьової вени вранці після 12-16-годинного голодування. Інтенсивність ПОЛ оцінювали шляхом спектрофотометричного визначення вмісту маломолекулярного діальдегіду (МДА) в крові за методом Н.Д. Стальної в нашій модифікації; вміст у сироватці крові ферменту-антиоксиданту церулоплазміну (ЦП) визначали за реакцією з п-фенілендіаміндігидрохлоридом; сумарну пероксидазну активність (СПА) еритроцитів визначали за реакцією з індигокарміном; вміст SH-груп крові оцінювали за методом Фоломеева; вміст трансферину (Тр) в сироватці крові – за реакцією з залізо-амоній цитратом [2]. Розраховували О/А баланс крові, як співвідношення сумарних змін активності оксидативних процесів до сумарного показника активності антиоксидантного захисту (АОЗ). Отримані результати опрацьовано з використанням

Показники О/А балансу крові у хворих на ПН залежно від перебігу захворювання (неускладненого та ускладненого) (М±м)

Показник	Контрольна група n = 30	Група 1	Група 2
		Неускладнений ПН n = 33	Ускладнений ПН n = 32
Тр (ум. од)	5 ± 1	5,39 ± 0,50	7,27 ± 0,30 *, **
ЦП (г/л)	0,218 ± 0,011	0,189 ± 0,01	0,192 ± 0,007
SH-групи (ммоль/л)	2,22 ± 0,02	2,19 ± 0,06	2,28 ± 0,03
СПА (мкмоль/хв./1г Нв)	457 ± 20	437 ± 28	368 ± 10 *, **
МДА в сироватці крові, (мкмоль/л)	119 ± 35	214 ± 21 *	318 ± 23 *, **
МДА в еритроцитах (мкмоль/л)	549 ± 51	630 ± 58	779 ± 58 *, **
О/А баланс сироватки	1 ± 0,1	1,83 ± 0,12*	2,41 ± 0,16*, **
О/А баланс еритроцитів	1 ± 0,1	1,19 ± 0,08	1,77 ± 0,08*, **

**Примітка.** \* – статистично достовірна різниця в порівнянні з контролем ( $p < 0,05 - 0,001$ );  
\*\* – статистично достовірна різниця в порівнянні між групами 1 та 2 ( $p < 0,05 - 0,001$ )

методів варіаційної статистики за допомогою пакетів статистичних програм (“STATISTICA 8.0 for Windows”, “SigmaPlot2000”) Відмінності вважалися статистично вірогідні при  $p < 0,05$  [10].

### Обговорення результатів дослідження

При вивченні стану О/А балансу в крові пацієнтів з ІСС залежно від перебігу хронічного ПН (ускладненого або неускладненого) встановлено, що в крові хворих порушується рівновага між АОЗ та активністю процесів ПОЛ: у пацієнтів групи 1-ї (з неускладненим перебігом захворювання) спостерігається помірна тенденція до зниження в сироватці крові вмісту ЦП (на 14%,  $p > 0,05$ ), тоді як показники вмісту Тр, SH-груп та СПА еритроцитів майже не відрізняються від показників у практично здорових людей (табл.). Одночасно в цих хворих реєструється суттєве підвищення порівняно з нормою концентрації продуктів ПОЛ, а саме МДА в сироватці крові у 1,8 раза ( $p < 0,05$ ).

У той же час у крові в пацієнтів з групи 2-ї (з ускладненим перебігом захворювання) спостерігаються більш виражені порушення О/А балансу. Так, статистично вірогідно в порівнянні не тільки з показниками норми, а також із показниками 1-ї групи (з неускладненим ПН) встановлено підвищення вмісту Тр (у 1,4 проти норми та 1,3 проти групи 1,  $p < 0,05$ ) та зниження СПА еритроцитів (на 20% проти норми й 17% - проти групи 1,  $p < 0,05$ ). Вміст ЦП та SH-груп в сироватці крові суттєвих змін не виявив. У пацієнтів групи 2 (з ускладненим перебігом) встановлено ще більш виражену активацію процесів ПОЛ – накопичення МДА в сироватці крові й еритроцитах статистично вірогідне порівняно як з групою практично здорових осіб (відповідно у 1,7 та 1,4

раза  $p < 0,05$ ) та, що є особливо важливим, з групою пацієнтів з неускладненим перебігом ПН (у 1,5 та 1,2 раза,  $p < 0,05$ ).

При аналізі О/А балансу сироватки крові та еритроцитів нами встановлено, що у пацієнтів з неускладненим ПН О/А баланс в сироватці крові зростає у 1,8 раза, а в еритроцитах статистично вірогідно не змінюється проти показників норми. Для пацієнтів з ускладненим ПН (група 2) характерні більш виразні зміни цих показників як у порівнянні з нормою, так із групою 1 : зростання О/А балансу сироватки у 2,4 раза та еритроцитів у 1,8 раза, що відповідно перевищувало показники в групі 1 у 1,2 раза та 1,5 раза відповідно.

Отже, як показали отримані результати, перебіг ПН – неускладнений або ускладнений, з одного боку, безперечно впливає на особливості реагування складної та саморегулювальної системи ПОЛ-АОЗ, з іншого боку, стан системи АОЗ та активація процесів ПОЛ можуть сприяти підвищенню активності та хронізації запального процесу в нирках (у хворих з ускладненим перебігом ПН більшість показників ПОЛ-АОЗ статистично вірогідно змінені порівняно до хворих із неускладненим перебігом захворювання). Все це узгоджується із сучасним уявленням про патогенез ПН [1,3,6]. Так, відомо, що формування процесу інфекційного запалення в нирках та сечовивідних шляхах пов'язано з інтенсифікацією деструкції біомембран й гіперактивністю фосфоліпаз та активацією ПОЛ [4]. Внаслідок розвитку запального процесу активізуються моноцити та макрофаги, які мігруючи до тканин у відповідь на дію імунних комплексів, здатні продукувати активні форми кисню [7], що призводять до пошкодження мембрани клубочка нирки [3,4]

## Висновки

У хворих на інфекцію сечової системи при розвитку запальних процесів у нирках та сечових шляхах виникає порушення О/А балансу крові, що супроводжується активізацією оксидативних процесів та змінами показників АОЗ. Особливості реагування АОЗ крові обумовлені перебігом захворювання – ускладненим або неускладненим (ускладнений ПН характеризується статистично вірогідним підвищенням вмісту Тр в крові та зниженням СПА еритроцитів, зростанням О/А балансу крові порівняно з неускладненим ПН).

## Перспективи подальших досліджень

Буде продовжено вивчення інтимних патогенетичних механізмів інфекційних уражень сечової системи жінок.

**Література.** 1. *Возіанов О.Ф.* Клініко-лабораторна оцінка активності запального процесу в нирках при гострому пієлонефриті / О.Ф. Возіанов, Г.Г. Нікуліна, С.П. Пасечніков [та ін.] // Лабораторна діагностика. – 1997. – №1. – С. 17-20. 2. *Король Л.В.* Активність ферментів антиоксидантної системи у хворих на термінальну ниркову недостатність та після трансплантації нирок : автореф. на здобуття ступеня канд. біол. наук : 03.00.04 «Біохімія» / Л.В. Король. – Київ, 1998. – 16с. 3. *Чиж А.С.* Нефрологія і урологія : учебное пособие / А.С. Чиж, В.С. Пилотович, В.Г. Колб – Минск : “Книжный дом”, 2004. – 464 с. 4. *Нікуліна Г.Г.* Особливості реагування антиоксидантної системи організму на розвиток захворювань різної етіології / Г.Г. Нікуліна, Л.В. Король, О.В. Стребкова // Укр. ж. нефрол. та діалізу. – 2004. – № 1. – С. 28 - 30. 5. *Король Л.В.* Стан процесів антиоксидантного захисту неспецифічного імунітету у пацієнток з хронічною інфекцією сечової системи до та після застосування Галавіту / Л.В. Король, Н.М. Степанова, Л.Я. Мигаль [ та ін.] // Імунол. та алергол. – 2006. – № 1. – С. 54-58. 6. *Степанова Н.М.* Складові патогенності та патогенезу інфекцій сечової системи / Н.М. Степанова // Укр. ж. нефрол. та діалізу. – 2004. – №2. – С. 50-52. 7. *Halliwell B* / Free Radicals Biology Medicine // B Halliwell. – Oxford: Oxford Press, 1999. – 248 p. 8. *Rice J. A.* Mathematical Statistics and Data Analysis / J. A. Rice - 2nd edn. - Duxbury Press, 2006. – P. 348-353.

## СОСТОЯНИЕ ОКСИДАНТНО/ АНТИОКСИДАНТНОГО БАЛАНСА КРОВИ У ЖЕНЩИН С ИНФЕКЦИЕЙ МОЧЕВОЙ СИСТЕМИ

*Л. В. Король, Н. М. Степанова, Л. А. Мигаль*

**Резюме.** В работе описаны особенности изменения оксидантно/антиоксидантного (О/А) баланса крови у пациенток с инфекцией мочевого системы (ИМС) в зависимости от течения пиелонефрита (ПН). Установлено, что у пациенток с ИМС нарушение О/А баланса крови характеризуется активизацией оксидативных процессов с изменениями показателей антиоксидантной защиты. Особенности этого дисбаланса обусловлены течением заболевания – при осложненном ПН обнаружено увеличение содержания трансферрина и снижение пероксидазной активности в крови в сравнении с неосложненным ПН.

**Ключевые слова:** оксидантные процессы, антиоксидантная защита, инфекция мочевого системы, осложненный пиелонефрит

## THE STATE OF OXIDATIVE/ANTIOXIDANTIVE BALANCE OF THE BLOOD IN WOMEN WITH INFECTIOUS URINARY SYSTEM

*L. V. Korol, N. M. Stepanova, L. A. Migal*

**Abstract.** Peculiar features of a change of oxidative-antioxidative balance of the blood (o/a) in women with urinary system infection (IUS) depending upon pyelonephritis (PN) course have been described. It has been established that in women with IUS disturbance of o/a blood balance is characterized by activation of oxidative processes and changes of antioxidative protection indices. Peculiar features of this imbalance due to the clinical course have been revealed in case of an increased content of a complicated PN transferrine and a decrease of the blood peroxidased activity in comparison with uncomplicated PN.

**Key words:** antioxidant protection, peroxidatoin processes, infection of urinary system, complicated pyelonephritis.

State Institution “Institute of nephrology NAMS of Ukraine” (Kyiv)

*Clin. and experim. pathol.* - 2010. - Vol.9, №2 (32).-P.34-36.

Надійшла до редакції 25.05.2010

Рецензент – проф. О. С. Федорук

© Л. В. Король, Н. М. Степанова, Л. Я. Мигаль, 2010

УДК 616.27-006-079

**А. Г. Краснояружский**Институт общей и неотложной  
хирургии АМН Украины, Харьков**ЦЕНТРАЛЬНОЕ ВЕНОЗНОЕ ДАВЛЕНИЕ И  
ПЕРЕГРУЗКА ПРАВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА  
КАК ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ  
НОВООБРАЗОВАНИЙ СРЕДОСТЕНИЯ,  
СОПРОВОЖДАЮЩИХСЯ  
КОМПРЕССИОННЫМ СИНДРОМОМ  
СРЕДОСТЕНИЯ**

**Ключевые слова:** компрессионный синдром средостения, функциональная диагностика; центральное венозное давление; новообразования средостения.

**Резюме.** В работе приведены результаты оценки показателей методов функциональной диагностики работы сердца и определение центрального венозного давления у 334 больных с новообразованиями средостения (НС), сопровождающихся компрессионным синдромом средостения (КСС), которые находились на лечении в клинике Института с 1992 по 2007 гг. Выделены основные направления в исследовании сердечной деятельности больных с данной патологией. Использование показателей центрального венозного давления, и учитывая перегрузки правых отделов сердца, как диагностических критериев НС сопровождающихся КСС, позволяет повысить качество своевременной диагностики данной категории больных.

**Вступление**

В лечении онкологических заболеваний за последние годы достигнуты значительные успехи. Вместе с тем еще остается много нерешенных проблем, нуждающихся в детальном изучении. В частности, это относится к НС сопровождающимися КСС, находящимся в тесной взаимосвязи с магистральными кровеносными сосудами. Еще в недавнем прошлом среди многих онкологов господствовало представление о неоперабельности таких больных в связи с опасностью массивных кровотечений или необходимостью вмешательств на сосудах [1-5]. Попытки радикального удаления подобных новообразований часто сопровождались повреждениями крупных магистральных сосудов [1,3,6]. Однако совершенствование хирургической тактики, современные технические достижения в сфере медицины, позволили внести некоторые коррективы в решение вопроса о резектабельности этих опухолей. Исследование показателей методов функциональной диагностики работы сердца является необходимым на различных этапах лечения больных с НС сопровождающихся КСС. Является очевидным и тот факт, что клинические проявления КСС обусловлены теми функциональными и анатомическими нарушениями, которые возникают вследствие вовлечения в процесс различных ор-

ганов и структур средостения, расположенных рядом с опухолью [2,3,6,7,8]. При вовлечении в патологический процесс магистральных кровеносных сосудов, миокарда, клинко-гемодинамическая картина заболевания напоминает таковую при сдавливающим перикардите либо, в некоторых случаях, может проявляться как острая ишемия миокарда. Следует так же отметить, что начальный момент компрессии сердца или прорастание НС в полость перикарда часто сопровождаются ангинозными болями, нередко нарушениями ритма. В ряде случаев при наличии новообразования больших размеров в нижних отделах средостения возможен синдром компрессии миокарда с дислокацией сердца, а при компрессии венечных сосудов, предсердия, возможны такие клинические проявления как стенокардия, мерцательная аритмия. Если эти образования расположены в правом кардиодиафрагмальном углу, больные нередко жалуются на боли в правом подреберье и подложечной области, иррадиирующие в правое плечо [10,11,12].

**Цель исследования**

Изучить диагностическую значимость показателей центрального венозного давления и перегрузки правых отделов сердца при обследовании больных с НС сопровождающихся КСС.

## Материал и методы

В работе приведены результаты оценки показателей методов функциональной диагностики работы сердца и определение центрального венозного давления у 334 больных с НС сопровождающихся КСС, которые находились на лечении в клинике Института с 1992 по 2007 гг. Всем больным, как на этапе диагностики, так и на различных этапах лечебного процесса, выполнялись различные методы функциональной диагностики работы сердца. Нами использовались как неинвазивные, так и инвазивные методы: электрокардиограмма (ЭКГ) и вариабельность сердечного ритма, катетеризация правых отделов сердца с определением показателей давления, с забором крови на газовый состав и регистрацией ЭКГ, ультразвуковое исследование (УЗИ) сердца. В каждом конкретном случае составлялся план обследования больного с учетом клинических проявлений заболевания, и локализации НС.

## Обсуждение результатов исследования

Анализируя показатели методов функциональной диагностики работы сердца и центрального венозного давления у больных с НС, сопровождающихся КСС, следует отметить, что данные методы обследования пациентов являются обязательными. Они дают основные сведения о работе сердца, степени компрессии магистральных

кровеносных сосудов, компрессии миокарда, и в большинстве случаев служили нам достоверными критериями операбельности НС, что позволяло определить тактику дальнейшего лечения данной категории больных.

В наших наблюдениях клиническая симптоматика зачастую определялась особенностями роста и метастазирования НС. Наряду с КСС, встречающимся как при доброкачественных, так и злокачественных НС, нередко наблюдались симптомы, связанные с инфильтрирующим ростом опухоли в миокард (боли в области сердца, инфарктоподобные изменения ЭКГ). Нами отмечено преобладание клиники неинфекционного перикардита у больных с НС сопровождающихся КСС: увеличение размеров сердечной тени; приглушение сердечных тонов; наличие геморрагического экссудата при пункции сердечной сорочки; отклонение со стороны нормальной ЭКГ.

При ЭКГ исследовании у больных с НС сопровождающихся КСС в 82% случаев выявлялись признаки гипертрофии правого желудочка и правого предсердия. Наиболее ранними изменениями ЭКГ являлось появление в отведениях II, III, aVF (иногда в V1) высокоамплитудных (более 2,5 мм) с заостренной вершиной зубцов Р (P-pulmonale) причем их длительность не превышала 0,10 с. Несколько позже начинали выявляться ЭКГ - признаки гипертрофии правого желудочка. В зависимости от уровня давления в легочной артерии величины мышечной массы правого желудочка и выраженности сопутствующей эмфиземы легких у больных с НС сопровождающихся КСС мы выявляли три типа ЭКГ-изменений:

1) rSR'-тип наблюдался нами у больных с НС при умеренной гипертрофии правого желудочка, когда его масса приближалась к массе миокарда левого желудочка или была несколько меньше ее (рис. 1): появление в отведении V1 комплекса QRS типа rSR; увеличение амплитуды зубцов R V1,2, S V5,6, при этом амплитуда  $R_{V1} > 7$  мм или  $R_{V1} + S_{V5,6} > 10,5$  мм; признаки поворота сердца вокруг продольной оси по часовой стрелке (смещение переходной зоны влево к отведениям V5, V6 и появление в отведениях V5, V6 комплекса QRS типа RS); увеличение длительности интервала внутреннего отклонения в правом грудном отведении (V1) больше 0,03 с.; смещение сегмента RS-T вниз и появление отрицательных зубцов Т в отведениях: III, aVF, VI, V2; смещение электрической оси сердца вправо (угол  $\alpha > +90^\circ$ ) (непостоянный признак).

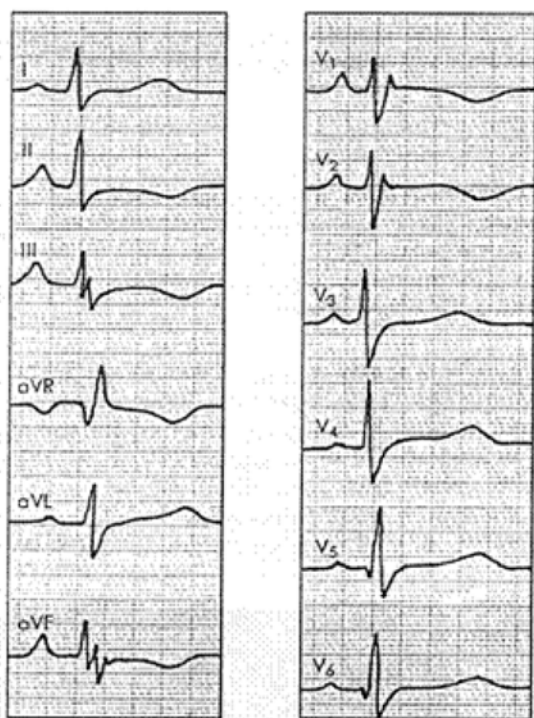


Рис. 1. ЭКГ больного с НС при умеренной гипертрофии правого желудочка (rSR'-тип гипертрофии правого желудочка)



2) qR-тип виявлявся при НС сопровождающихся выраженной гипертрофией правого желудочка, когда его масса была несколько больше массы миокарда левого желудочка. Для этого типа ЭКГ-изменений характерно (рис. 2): появление в отведении V1 комплекса QRS типа QR или qR; увеличение амплитуды зубцов RV1 и SV5,6, при этом амплитуда RV1 > 7 мм или RV1 + S V5,6 > 10,5 мм; признаки поворота сердца вокруг продольной оси по часовой стрелке (смещение переходной зоны влево к отведениям V5, V6 и появление в отведениях V5, V6, комплекса QRS типа RS); увеличение длительности интервала внутреннего отклонения в правом грудном отведении (V1) более 0,03 с.; смещение сегмента RS-T вниз и появление отрицательных зубцов Т в отведениях: III, aVF, V1, V2; смещение электрической оси сердца вправо (угол  $\alpha > +90^\circ$ ) (непостоянный признак).

Таким образом, основные отличия этих двух типов ЭКГ изменений при гипертрофии правого желудочка, у больных с НС сопровождающимися КСС, заключаются в форме комплекса QRS в отведении V1.

3) S-тип ЭКГ изменений часто наблюдался у больных с НС сопровождающихся выраженной эмфиземой легких и хроническим легочным сердцем, когда гипертрофированное сердце резко смещалось кзади преимущественно за счет эмфиземы, либо компрессии опухолью. При этом вектор деполяризации желудочков проецировался на отрицательные части осей грудных отведений и отведений от конечностей (признаки поворота сердца вокруг поперечной оси верхушкой кзади). Это объясняло существенные особенности изме-

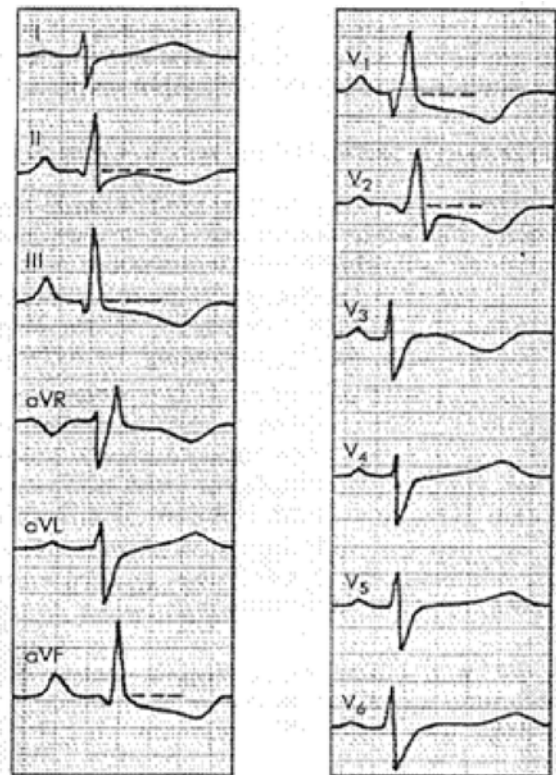


Рис. 2. ЭКГ больного с НС при выраженной гипертрофии правого желудочка (qR-тип гипертрофии правого желудочка)

нений комплекса QRS у этих больных (рис.3): во всех грудных отведениях от V1 до V6 комплекс QRS имеет вид rS или RS с выраженным зубцом S; в отведениях от конечностей часто регистрировался синдром SISIISIII (признак поворота сердца вокруг поперечной оси верхушкой кзади); на ЭКГ выявлялись признаки поворота сердца вокруг продольной оси по часовой стрелке (смещение переходной зоны влево к отведениям V5, V6

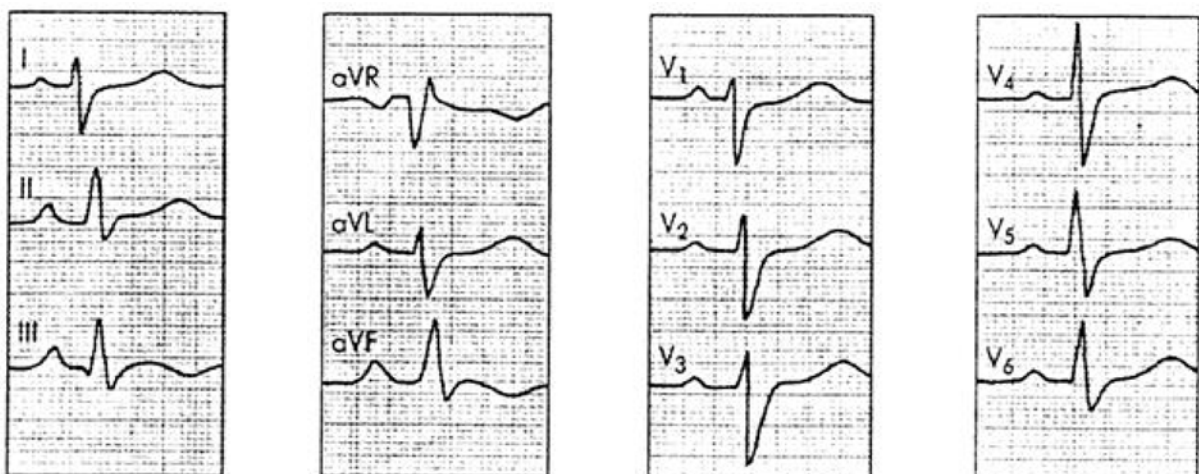


Рис. 3. ЭКГ больного с НС при хроническом легочном сердце (p-pulmonale и S-тип гипертрофии правого желудочка)

и появление в отведениях V5, V6 комплекса QRS типа RS); определялась вертикальная позиция электрической оси сердца.

Следует отметить, что при всех трех типах ЭКГ-изменений диагноз гипертрофии правого желудочка косвенно подтверждался наличием признаков гипертрофии правого предсердия (P-pulmonale), выявляемых в отведениях: II, III и aVF.

В дифференциально-диагностическом плане трактовка ЭКГ - изменений требовала в каждом случае исключения острого инфаркта миокарда, прежде всего нижней локализации. В связи с этим, важным представлялось динамическое ЭКГ - наблюдение.

Особое внимание, на наш взгляд, заслуживает синдром удлинённого интервала QT (СУQT). Интервал QT превышал 440 мс., в 46% случаев обследования больных с КСС обусловленным НС, и зависел от частоты сердечных сокращений. Его должностное значение определяли по формуле Фредерика:

$$QT_c(F) = \frac{QT}{\sqrt[3]{RR}}$$

где:

QT<sub>c</sub> - скорректированная (относительно частоты сердечных сокращений) величина интервала QT, относительная величина.

RR - расстояние между данным комплексом QRS и предшествующим ему, выражается в секундах.

Причиной синкопального состояния при данном синдроме является желудочковая пароксизмальная тахикардия веретенообразной формы типа "torsade de points".

Активно применялась эхокардиография (УЗИ сердца) как эффективный и доступный неинвазивный метод диагностики, обладающий достаточной чувствительностью и специфичностью. Эхокардиографическое исследование у больных с НС, сопровождающимися КСС, проводилось как с целью диагностики самих НС так и для выявления признаков перегрузки правых отделов сердца: объективное подтверждение наличия гипертрофии правого желудочка (при толщине передней стенки правого желудочка, превышающей 5 мм) и правого предсердия (в норме правое и левое предсердия имеют примерно одинаковые размеры, дилатация правого предсердия приводит к доминированию его изображения).

- оценка систолической функции правого желудочка. Эта оценка основывалась, прежде все-

го, на выявлении признаков дилатации - при дилатации, диастолический размер правого желудочка из парастернального доступа по короткой оси сердца обычно превышал 30 мм. Сократимость правого желудочка чаще всего оценивалась визуально - по характеру и амплитуде движения передней стенки правого желудочка и межжелудочковой перегородке. Систолическую дисфункцию правого желудочка в некоторых случаях оценивали по степени коллабироваия нижней полой вены во время вдоха. В норме на высоте глубокого вдоха коллабироваия нижней полой вены составляет примерно 50%. Недостаточное ее спадание на вдохе указывало на повышение давления в правом предсердии и в венозном русле большого круга кровообращения.

- определение давления в легочной артерии. С этой целью использовалось доплеровское исследование формы потока крови в выносящем тракте правого желудочка и в устье клапана легочной артерии.

Количественное определение систолического давления в легочной артерии выявлялось нами при использовании постоянно-волнового доплеровского исследования трикуспидальной регургитации, а диастолического давления - при оценке максимальной скорости диастолической регургитации крови из легочной артерии в правый желудочек.

При наличии небольшого выпота в перикарде выявлялось относительно свободное от эхо-сигнала пространство между задней частью перикарда и задней частью эпикарда левого желудочка. При большем объеме выпота это пространство располагалось между передней частью перикарда правого желудочка и париетальной частью перикарда непосредственно под передней грудной стенкой. У больных со значительным выпотом сердце свободно колебалось внутри перикардального мешка, при значительной выраженности процесса это движение вызвало нарушение электрической функции сердца, что наблюдалось нами в 83% случаев компрессии перикарда НС. Несмотря на то что выполнение эхокардиограммы в М-режиме обычно достаточно для установления наличия выпота в перикарде [1,9], нами применялась двухмерная эхо-кардиограмма, которая является более информативной, поскольку позволяла точнее локализовать процесс и количественно оценить объем жидкости в перикарде. Как показали наши исследования, наибольшей эффективностью УЗИ обладает при исследовании супрааортальной и перикардальной области, где

чувствительность этого метода достигает 98-100%.

В тех случаях, когда необходимо было удалить перикардальную жидкость с диагностическими или лечебными целями, иглу, прикрепленную к ЭКГ- электроду, вводили в перикардальное пространство, при этом обычно использовали субкостифоидальный доступ. До того как жидкость была удалена, измеряли интраперикардальное давление. Жидкость, в большинстве случаев, имела геморрагический характер.

Катетеризация правых отделов сердца являлась основным методом прямого измерения давления в легочной артерии. Исследование проводили, используя "плавающий" катетер Свана-Ганца (Swan H., Ganz W., 1975). Катетер вводился через внутреннюю яремную, наружную яремную, подключичную или бедренную вену в правое предсердие, затем в правый желудочек и легочную артерию, измеряя давление в этих камерах сердца. Когда катетер находился в одной из ветвей легочной артерии, баллончик, расположенный на конце катетера, раздували. Кратковременная окклюзия сосуда позволяла измерять давление окклюзии легочной артерии (давление заклинивания легочной артерии - ДЗЛА), которое примерно соответствует давлению в легочных венах, левом предсердии и конечно - диастолическому давлению в левом желудочке.

При катетеризации полостей сердца и легочной артерии у 87% больных с НС сопровождающихся КСС выявляли достоверные признаки легочной гипертензии - значения давления в легочной артерии больше 25 мм рт. ст. в покое или больше 35 мм рт. ст. при нагрузке. При этом оставалось нормальным или даже пониженным ДЗЛА - не больше 10-12 мм рт. ст.

Вовлечение перикарда в опухолевый процесс в некоторых случаях способствовало возникновению хронической тампонады сердца, вызывая образование геморрагического злокачественного выпота в полость перикарда. Гемодинамические последствия такого выпота зависели как от его объема, так и от скорости накопления жидкости в перикардальной полости. Если накопление жидкости происходит медленно, то даже ее большее количество (более 500 мл) могло хорошо переноситься больным. В случае внезапного кровоизлияния в полость перикарда у больных отмечалась остро развивающаяся гипотензия и одышка. В ряде случаев злокачественных НС имело место прорастание опухоли в миокард, что способ-

ствовало уменьшению сердечного выброса. Значительное скопление жидкости нередко наблюдалось нами и при плевроперикардите, вызванном облучением, особенно у больных, получавших лучевую терапию средостения при НС.

К наиболее характерным признакам тампонады сердца мы отнесли: 1) гипотензию с небольшим пульсовым давлением; 2) набухание шейных вен; 3) уменьшение амплитуды сердечных тонов ("спокойное сердце"); 4) низкий вольтаж комплексов QRST ЭКГ; 5) кардиомегалию на рентгенограмме грудной клетки с затемнением кардиодиафрагмальных углов.

Центральное венозное давление и перегрузка правых отделов сердца, бесспорно, могут служить достоверными диагностическими критериями НС сопровождающихся КСС. Наиболее частым клиническим признаком НС была недостаточность кровообращения, которую в той или иной степени мы наблюдали у всех пациентов. Ее выраженность определялась не столько морфологической характеристикой НС, сколько интенсивностью их роста и размерами. Кроме того, при злокачественных НС небольших размеров или их интрамиокардиальном росте механический фактор обструкции предсердно-желудочковых отверстий и выносящих трактов желудочков отсутствовал, а недостаточность кровообращения была обусловлена значительным ухудшением сократительной способности миокарда, компрессией магистральных кровеносных сосудов и интоксикацией организма больного. К причинам сердечной недостаточности следует отнести обширное неопластическое поражение самого миокарда, приводящее к нарушению насосной функции сердца, либо эксудативный или констриктивный перикардит.

### **Вывод**

Использование показателей центрального венозного давления, и, учитывая перегрузки правых отделов сердца, как диагностических критериев НС, сопровождающихся КСС, позволяет повысить качество своевременной диагностики, что в значительной мере способствует планированию и проведению адекватного лечения данной категории больных.

### **Перспективы дальнейших исследований**

Будут продолжены поиски новых объективных признаков, могущих быть диагностическими критериями у больных страдающих новообразованиями средостения.

**Литература.** 1. *Mathur A., Airan B., Bhan A. et al.* Nonmucomatous cardiac tumors: twenty-year experience // *Indian Heart J.* - 2000. - Vol. 52, № 3. - P. 319-323. 2. *Miralles A., Bracamonte L., Soncul H. et al.* Cardiac tumors: clinical experience and surgical results in 74 patient // *Ann. thorac. Surgery.* - 1991. - Vol. 52. - P. 886-895. 3. *Van der Salm T.J.* Unusual primery tumors of the heart // *Seminars thorac. cardiovasc. Surg.* - 2000. - Vol. 12, № 2. - P. 89-100. 4. *Fernandes F., Soufen H.N., Ianni B.M. et al.* Primary neoplasms of the heart. Clinical and histological presentation of 50 cases // *Arq. Bras. Cardiology.* - 2001. - Vol. 7, № 3. - P. 231-237. 5. *Castorino F., Masiello P., Quattrocchi E., Di Benedetto G.* Primary cardiac rhabdomyosarcoma of the left atrium: an unusual presentation // *Tex. Heart Inst. J.* - 2000. - Vol. 27, № 2. - P. 206-208. 6. *Власов П.В.* Комплексная лучевая диагностика объемных образований средостения. Ч. 2 // *Мед. визуализация.* 2005. № 4. С. 90-104. 7. *Власов П.В., Кармазановский Г.Г.* Лучевая диагностика заболеваний органов грудной полости. // М.: Издательский дом "Видар", 2006. С.312. 8. *Харченко В.П., Котляров П.М., Глаголев Н.А.* Лучевая диагностика образований переднего средостения // В.кн. Клиника, диагностика и лечение новообразований легких, средостения и плевры. Труды КОД МЗ РФ. - 2002. - Т.6. - С. 148-150. 9. *Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В.* Внутренние болезни: сердечно-сосудистая система. - М.: Бином. 2003. - С. 811-838. 10. *Beau V. Duwe, Daniel H. Serman and Ali I. Musani* // *Tumors of the Mediastinum.* *Chest* 2005; 128; 2893-2909. 11. *Hainsworth J.* Diagnosis, staging, and clinical characteristics of the patient with mediastinal germ cell carcinoma. *Chest Surg Clin N Am* 2002; 12:665-672 12. *Takeda S, Miyoshi S, Minami M, et al.* Clinical spectrum of mediastinal cysts. *Chest* 2003; 124:125-132 13. *Kim ES, Putnam JB, Komaki R, et al.* Phase II study of a multidisciplinary approach with induction chemotherapy, followed by surgical resection, radiation therapy, and consolidation chemotherapy for unresectable malignant thymomas: final report. *Lung Cancer* 2004; 44:339-379 14. *Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е., Мачаладзе З.О., Малаев С.Г.* "Заболевания органов средостения". // Пособие для врачей. М.: "Видар", 2004, 23 с.

**ЦЕНТРАЛЬНИЙ ВЕНОЗНИЙ ТИСК І ПЕРЕВАНТАЖЕННЯ ПРАВИХ ДІЛЯНОК СЕРЦЯ ЯК ДІАГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ НОВОУТВОРЕНЬ СЕРЕДНЬОСТІННЯ, ЯКІ СУПРОВОДЖУЮТЬСЯ КОМПРЕСІЙНИМ СИНДРОМОМ СЕРЕДНЬОСТІННЯ**

*А. Г. Краснояружский*

**Резюме.** У роботі надані результати оцінки показників методу функціональної діагностики роботи серця і визна-

чення центрального венозного тиску у 334 хворих з новоутвореннями середньостіння (НС), що супроводжуються компресійним синдромом середньостіння (КСС), які знаходилися на лікуванні в клініці Інституту з 1992 по 2007 рр. Виділені основні напрямки в дослідженні серцевої діяльності хворих з даною патологією. Використання показників центрального венозного тиску, і врахування переважаня правих відділів серця, як діагностичних критеріїв НС супроводжуючих КСС, дозволяє підвищити якість сучасної діагностики даної категорії хворих.

**Ключеві слова:** компресійний синдром середостіння, функційна діагностика, центральний венозний тиск; новоутворення середостіння.

**CENTRAL VENOUS PRESSURE AND OVERLOAD OF THE RIGHT PORTIONS OF THE HEART AS DIAGNOSTIC CRITERIA OF MEDIASTINAL NEOPLASMS ACCOMPANIED BY COMPRESSION SYNDROME OF THE MEDIASTINUM**

*A. H. Krasnoyaryuzhsky*

**Abstract.** The results of evaluation of indices of functional diagnostics methods of cardiac work and determination of central venous pressure in 334 patients with mediastinal neoplasms (MN), accompanied by the mediastinal compression syndrome (MKS), who underwent a course of treatment at the institutes's clinic from 1992 till 2007 are cited in the article. The principal tendencies in the research of cardiac activity of patients with given pathology are singled out. The usage of the indices of the central venous pressure and taking into account the overloads of the right cardiac portions as MN diagnostic criteria accompanied by MKS, allows to raise the quality of modern diagnostics to the given category of patients.

**Key words:** compression syndrome of mediastinum, functional diagnostics, central venous pressure, mediastinal neoplasms.

**Institute of General and Emergency Surgery of AMS of Ukraine (Kharkiv)**

*Clin. and experim. pathol.* - 2010. - Vol.9, №2 (32).-P.37-42.

*Надійшла до редакції 25.05.2010*

*Рецензент – проф. В. П. Польовий*

*© А. Г. Краснояружский, 2010*

УДК 617.735-06:616.379-008.64-085

**О. П. Кучук**  
**Я. І. Пенішкевич**  
**О. А. Соловійова**  
**Н. В. Люттик**

Буковинський державний медичний  
університет, м. Чернівці  
Міська поліклініка №1, м. Чернівці  
Міська поліклініка №2, м. Чернівці

## ДИНАМІКА ФОТОСТРЕС-ТЕСТУ ПРИ ЛІКУВАННІ НЕПРОЛІФЕРАТИВНОЇ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ ШЛЯХОМ ТРАДИЦІЙНОЇ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ ТЕРАПІЇ ТА В КОМБІНАЦІЇ З ВИКОРИСТАННЯМ ПРЕПАРАТУ НОРМОВЕН

**Ключові слова:** непроліферативна  
діабетична ретинопатія, цукровий  
діабет, лікування.

**Резюме.** Вивчено зміни показників фотострес-тесту в процесі базисного (традиційного) консервативного лікування та комплексного лікування з використанням препарату нормовен у хворих на непроліферативну діабетичну ретинопатію. Виявлено ефективніше відновлення функціонального стану макулярної зони сітківки при використанні препарату Нормовен в комплексному консервативному ліванні непроліферативної діабетичної ретинопатії порівняно з базисним.

### Вступ

Сьогодні в усіх країнах світу, показники захворюваності на цукровий діабет (ЦД) щорічно зростають. За прогнозами ВООЗ в 2030 році в Україні буде 1642000 хворих на ЦД [6]. Діабетична ретинопатія (ДР) є одним з найбільш раних та поширених ускладнень ЦД [4]. Лікування та профілактика ДР має велике медико-соціальне значення в багатьох країнах світу [1]. Сліпота хворих на ЦД трапляється у 25 разів частіше, ніж у загальній популяції. ДР є третьою за частотою причиною зниження зору в осіб, старших 65 років (після вікової макулодистрофії та глаукоми). Інвалідність за станом органа зору спостерігається більше, ніж у 10% хворих на ЦД. Відомо, що ураження сітчастої оболонки ока розвивається практично у всіх осіб, що хворіють на ЦД, і залежить від тривалості та тяжкості його перебігу [9].

При ДР внаслідок гіперглікемії виникають глибокі зміни окисного внутрішньоклітинного метаболізму, в першу чергу ендотелію кровоносних капілярів сітківки: виникає мікроангіопатія, що характеризується розвитком мікроаневризм, суттєвим збільшенням проникності стінки мікросудин та їх мікрооклюзією [8]. Як наслідок, виникають набряки, мікрокрововиливи та внутрішньосудинна оклюзія, що значно погіршує перфузію сітківки та поглиблює її гіпоксію. Оклюзія вражає переважно периферичні відділи сітківки, а набряк частіше виникає в її центральній частині. Далі під впливом цитокінів розвивається проліферація ендотелію з розростанням новоутворених судин, виникають ретинальні крововиливи, гемофтальм, які часто рецидивують, проліферація

гіаліальних клітин сітківки, що призводить до її відшарування.

Корекція цих патогенетичних ланцюгів повинна займати центральне місце в лікуванні та профілактиці ДР [5]. Збереження зорових функцій у хворих на ЦД залежить значною мірою від раннього виявлення й лікування на доклінічній і ранній клінічній стадіях розвитку ДР. Сучасне лікування ДР має бути патогенетично орієнтованим і направленим на зниження або нормалізацію рівня глюкози крові, усунення або зменшення ішемії й гіпоксії ока, особливо сітківки й зорового нерва, корекцію порушеного метаболізму, використання ретино- та нейропротекторів і доповнення терапії антиоксидантами, а також лікування супутніх захворювань (як системних, так і очних), які несприятливо впливають на перебіг ретинопатії [7].

Незважаючи на великий арсенал фармакологічних засобів, широке застосування лазерів і вітреоретинальної хірургії на сучасному етапі розвитку офтальмології, належне й адекватне лікування ДР вимагає пошуку нових препаратів та розробки концепцій патогенетичної терапії.

Флавоноїди відносять до нетоксичних поліфенольних з'єднань, що здатні обривати ланцюгові вільнорадикальні реакції, моделювати цитокіновий потенціал тощо [3]. Лікарський препарат Нормовен є флавоноїдом, що має венотонічну, ангіопротекторну дію, підвищує венозний тонус, зменшує вено- та лімфостаз, поліпшує мікроциркуляцію, зменшує проникність капілярів і підвищує їх резистентність. Препарат зменшує взаємодію лейкоцитів та ендотелію, адгезію лейкоцитів

у посткапілярних венулах, що знижує пошкоджувальну дію медіаторів запалення.

### Мета дослідження

Обґрунтувати доцільність застосування препарату Нормовен в комплексному лікуванні хворих на ДР.

### Матеріал і методи

Обстежено 40 хворих на ЦД 2-го типу з непроліферативною ДР без макулярного набряку, які проходили лікування в Чернівецькій обласній клінічній лікарні та міських поліклініках.

Серед хворих було 17 чоловіків та 23 жінки, вік яких становив від 38 до 79 років. Усі пацієнти розподілені на дві групи:

I гр. (15 осіб) - пацієнти, які отримували базисну (традиційну консервативну) терапію; вона включала гіпоглікемізувальні засоби, вітаміни А, Е, В1, В6, В12;

II гр. (25 осіб) - пацієнти, які на фоні базисного лікування отримували Нормовен *per os* по 1 таб. (500 мг) щодня 2 рази на добу впродовж 30 днів. Обидві групи були співставлені за стадією ДР, вихідним рівнем гостроти зору, віком і статтю.

Функціональний стан макулярної ділянки сітківки до та після лікування перевіряли за допомогою модифікації фотострес-тесту за методом Іваницької О.В. [2].

Статистичну вірогідність оцінювали за допомогою критерію Стьюдента.

### Обговорення результатів дослідження

При оцінці клінічного стану сітківки хворих до та після проведеного лікування (табл.) виявлено, що в осіб I групи до розпочатого традиційного лікування дані фотострес-тесту становили  $(75,41 \pm 9,05)$  с.

Таблиця

**Вплив препарату Нормовен на функціональний стан макулярної зони сітківки при лікуванні непроліферативної діабетичної ретинопатії в динаміці (M±m)**

Група, що досліджувалась	Період дослідження	Показник фотострес-тесту, с
I група (n=15)	До лікування	75,41±9,05
	Після лікування	71,17± 8,79
	p	p<0,001
II група (n=25)	До лікування	75,34±8,97
	Після лікування	67,46±7,60
	p	p<0,001; p <sub>1</sub> <0,05

**Примітка.** p – вірогідність порівняно з хворими до лікування; p<sub>1</sub> – вірогідність порівняно з хворими після базисного лікування; n – число спостережень

Після базисного лікування дані фотострес-тесту достеменно зменшилися на 5,6% і становили  $(71,17 \pm 8,79)$  с (p<0,001), що свідчить про покращання функціонального стану макулярної ділянки сітківки.

До проведення лікування ДР у пацієнтів II групи дані фотострес-тесту становили  $(75,34 \pm 8,97)$  с, а світлова чутливість була в межах  $(74,84 \pm 6,25)$  с.

Після проведення комплексного лікування ДР з використанням препарату Нормовен дані фотострес-тесту достеменно знизилися на 10,5% і становили  $(67,46 \pm 7,60)$  с (p<0,001). Отже, відновлення функціональних можливостей макулярної зони після закінчення комплексного лікування з препаратом Нормовен покращилося порівняно з I групою хворих (традиційне лікування) на 6,2% (p<sub>1</sub><0,05).

Для кінцевого результату оцінки ефективності застосування препарату Нормовен в комплексному лікуванні ДР необхідне подальше обстеження хворих та проведення вивчення функції периферійних відділів сітківки, проведення біохімічних та електрофізіологічних досліджень.

### Висновки

1. Відновлення функціонального стану центральних відділів сітківки хворих на непроліферативну діабетичну ретинопатію відбувається краще при застосуванні препарату Нормовен у комплексному лікуванні.

2. Лікування хворих на непроліферативну діабетичну ретинопатію з додатковим призначенням препарату Нормовен є більш ефективним щодо покращання функції макули, ніж базисне (традиційне) лікування.

### Перспективи подальших досліджень

Доцільним є подальше вивчення впливу препаратів флавоноїдів на функціональний стан очей хворих на ДР з метою розробки ефективних методів лікування для запобігання подальшому прогресуванню цієї патології та покращанню якості життя хворих.

**Література.** 1. *Діабетична ретинопатія* / [Ляшук П.М., Голубовська Н.М., Карлійчук М.А. та ін.]; за ред. П.М. Ляшука. - Чернівці: Медуніверситет, 2007. - 128 с. 2. *Іваницька Е.В.* Повышение возможности диагностики функционального состояния макулярной области сетчатки с помощью модификации фотостресс-теста ретинопатією / Е.В. Іваницька // *Офтальмол. ж.* - 2002. - №5. - С. 13-16. 3. *Іванова Н.В.* Клиническая эффективность применения липофлавоно у больных диабетической ретинопатією / Н.В. Іванова, Н.А. Ярошева // *Офтальмол. ж.* - 2008. - № 6. - С.43-49. 4. *Кудинова-Савченко Н.А.* Клиническая эффективность и целесообразность антиоксидантно-метаболической терапии непролиферативной диабетической ретинопатією у больных сахарным диабетом второго типа / Кудинова-Савченко, Н.А. Веснина, О.О. Денисова // *Офтальмол. ж.* - 2010. - № 1. - С.47-50. 5. *Липатов Д.В.* Новые данные по консервативному лечению и профилактике диабетической

ретинопатии при диабете 2 типа / Д.В. Липатов // Офтальмология. - 2009. - Т. 6, №3. - С. 50-54. 6. *Науменко В.А.* Эффективность и структура методов лечения диабетической ретинопатии при обращении за стационарной офтальмологической помощью / В.А. Науменко // Офтальмол. ж. - 2010. - № 1. - С.44-47. 7. *Олейник Т.В.* Возможность стабилизации прогрессирования и предупреждения развития неproлиферативной диабетической ретинопатии у пациентов с сахарным диабетом II типа / Т.В. Олейник // Офтальмол. ж. - 2009. - № 3. - С.36-40. 8. *Петруня А.М.* Коррекция метаболических нарушений у больных неproлиферативной диабетической ретинопатией / А.М. Петруня, А.В. Спектор // Офтальмол. ж. - 2008. - № 4. - С.33-36. 9. *Характер* поражения органа зрения у больных сахарным диабетом в Украине по данным обращаемости в институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова АМН Украины / Н.В. Пасечникова, С.К. Дмитриев, В.А. Науменко [и др.] // Офтальмол. ж. - 2008. - № 1. - С.47-50.

**ДИНАМИКА ФОТОСТРЕСС-ТЕСТА ПРИ  
ЛЕЧЕНИИ НЕПРОЛИФЕРАТИВНОЙ  
ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ ПУТЕМ  
ТРАДИЦИОННОЙ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ  
ТЕРАПИИ И В КОМБИНАЦИИ  
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРЕПАРАТА НОРМОВЕН**

*О. П. Кучук, Я. И. Пенишкевич,  
О. А. Соловьева, Н. В. Лютик*

**Резюме.** Изучены изменения показателей фотостресс-теста в процессе базисного (традиционного) консервативного лечения и комплексного лечения с использованием препарата Нормовен у больных с неproлиферативной диабетической ретинопатией. Выявлено более эффективное восстановление функционального состояния макулярной области

сетчатки при использовании препарата Нормовен в комплексном консервативном лечении неproлиферативной диабетической ретинопатии в сравнении с базисным.

**Ключевые слова:** неproлиферативная диабетическая ретинопатия, сахарный диабет, лечение.

**DYNAMICS OF PHOTOSTRESS-TEST WHILE  
TREATING NONPROLIFERATIVE DIABETIC  
RETINOPATHY BY TRADITIONAL MEDICATION  
THERAPY AND IN COMBINATION WITH THE USE  
OF "NORMOVEN" PREPARATION**

*O. P. Kuchuk, Ya. I. Penishkevych,  
O. A. Solovyova, N. V. Lyutyk*

**Abstract.** The changes of indices of photostress-test have been studied in the process of the basic (traditional) conservative treatment and multimodality treatment with the use of "Normoven" preparation in patients with nonproliferative diabetic retinopathy. The authors have revealed a more effective recovery of the retinal functional condition in macular region while using "Normoven" preparation in the course of multimodality conservative treatment of nonproliferative diabetic retinopathy in comparison with the basic one.

**Key words:** nonproliferative diabetic retinopathy, diabetes mellitus, treatment.

**Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)**

*Clin. and experim. pathol. - 2010. - Vol.9, №2 (32). - P.43-45.*

*Надійшла до редакції 25.05.2010*

*Рецензент – доц. О. А. Оленович*

*© О. П. Кучук, Я. И. Пенишкевич, О. А. Соловьева, Н. В. Лютик, 2010*

УДК 616.211.1-616-008.87]:616-097

С. А. Левицька

Буковинський державний медичний  
університет, м. ЧернівціПОКАЗНИКИ СИСТЕМНОГО ІМУНІТЕТУ  
В ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ГНІЙНИЙ СИНУЇТ

**Ключові слова:** гнійний синуїт,  
діти, показники системи імуніте-  
ту.

**Резюме.** У 126 дітей, хворих на гнійний синуїт, проведено дослідження показників системи імунітету. Встановлено, що найбільший ризик формування хронічного вогнища запалення в навколоносових пазухах мають діти із зменшенням концентрації сироваткового імуноглобуліну А та зменшенням рівня  $TCD_3^+$  лімфоцитів.

**Вступ**

Імунна система є критичною мішенню негативної дії зовнішніх і внутрішніх патогенних чинників, тому імунний компонент представлений в розвитку будь-якого захворювання [2]. На перших стадіях захворювання імунологічні зміни є діагностичними, а потім вони стають патогенетичними [8].

Дані літератури вказують, що при хронічному синуїті (ХС) порушуються майже всі ланки як клітинного [9], так і гуморального імунітету [1]. Тому можливими прогностичними чинниками розвитку ХС у дітей можуть бути клінічно виявлені зміни показників системи імунітету, які вказують на уроджений чи набутий дефект захисту організму від проникнення інфекції та розвитку хронічного запального процесу.

**Мета дослідження**

Визначити показники системи імунітету в дітей, хворих на гнійний синуїт (ГС), виявити маркери ризику розвитку ХС у дітей.

**Матеріал і методи**

Для вирішення поставленої мети проведено прогностичне когортне обстеження 126 дітей. Критерієм включення в обстеження були: поступлення на стаціонарне лікування з приводу дебюту гострого гнійного запального процесу ННП. За результатами спостереження за вихідною когортою всі діти були розподілені на дві групи: перша група (73 дитини), у яких протягом перших 6 місяців спостереження рецидиву запального процесу ННП не виявлено, а також друга група (53 дітей), у яких зафіксовано рецидив ГС протягом періоду спостереження. За віковим та статевим критеріями групи порівняння були зіставимі ( $\chi^2=0,767$ ;  $v=3$ ;  $p=1,000$ ).

Серед обстежуваних дітей проведено дослідження стану специфічного імунного протиінфекційного захисту організму. Дослідження прово-

дилося через 2 тижні після закінчення лікування з приводу ГС при відсутності ознак запального процесу ННП. Висновки про стан клітинної ланки систему імунітету робили на підставі визначення  $TCD_3^+$  лімфоцитів та їх субпопуляцій.

Статистична обробка отриманих результатів проводилася за допомогою програми «Statistica 6». Критерієм оцінки справедливості нульової гіпотези був обраний непараметричний  $\chi^2$  [4]. Для визначення сили та направленості зв'язку між показниками, що вивчалися, був проведений регресійний аналіз. За коефіцієнт кореляції був обраний коефіцієнт Спірмена [6]. Ідентифікація досліджуваного показника як маркера ризику оцінювалася методами клінічної епідеміології за результатами обчислення відношення шансів [5].

**Обговорення результатів дослідження**

Дослідження клітинного імунітету виявило відхилення показників лімфоцитарної ланки у дітей другої групи (табл. 1). Для дітей, де протягом періоду спостереження діагностовано рецидив ГС, характерним було статистично значиме зменшення відсотку  $TCD_3^+$  лімфоцитів. Проте виявлене збільшення імуно-регуляторного індексу у дітей другої групи свідчило про активацію та напруженість клітинної ланки імунітету.

При аналізі регуляторних субпопуляцій  $TCD_3^+$  лімфоцитів встановлено, що у дітей другої групи статистично нижча концентрація як  $TCD_4^+$ , так і  $TCD_8^+$  клітин (табл. 1). Проте, дефіцит останніх більш виражений, що відобразилось у вірогідному зниженні імуно-регуляторного індексу. Низький рівень  $TCD_4^+$  субпопуляції – одного з найважливіших компонентів імунної відповіді, здатний призвести до функціональних зрушень у всіх ланках системи імунітету. Це свідчить про знижену антиген-аналізуючу здатність  $TCD_3^+$  імунної системи. Зсув імуно-регуляторного індексу вліво слід розцінювати як реакцію на можливу інтоксикацію організму при ГС.



Таблиця 1

## Показники системи імунітету

Показник	Перша група (n=73)	Друга група (n=53)	Статистична обробка
TCD <sub>3</sub> <sup>+</sup> (%)	58,22±0,60	33,46±0,24	p<0,001
TCD <sub>4</sub> <sup>+</sup> (%)	37,17±0,59	17,91±0,18	p<0,001
TCD <sub>8</sub> <sup>+</sup> (%)	21,09±0,13	15,52±0,13	p<0,001
IPI (y.o.)	1,79±0,03	1,17±0,01	p<0,001
BVD <sub>20</sub> <sup>+</sup> (%)	22,87±0,59	36,93±0,34	p<0,001
IgM (г/л)	1,23±0,01	0,87±0,01	p<0,001
IgG (г/л)	10,74±0,16	10,59±0,19	p>0,001
IgA (г/л)	1,93±0,02	0,52±0,01	p<0,001
ЦІК	87,52±0,49	153,49±1,91	p<0,001

Таблиця 2

## Результати імунологічного обстеження як прогностичні фактори розвитку хронічного синуситу в дітей

Пари в регресійному аналізі	Коефіцієнт Спірмена	p	CER	EER	IOR
Зменшення TCD <sub>3</sub> <sup>+</sup> і ХС	-0,826***	<0,001	0,39	0,86	9,61
Зменшення TCD <sub>4</sub> <sup>+</sup> і ХС	-0,738**	<0,001	0,31	0,71	4,33
Зменшення TCD <sub>8</sub> <sup>+</sup> і ХС	-0,799***	<0,001	0,44	0,37	0,75
Зменшення IPI і ХС	-0,549**	<0,001	0,36	0,69	3,96
Збільшення BVD <sub>20</sub> <sup>+</sup> і ХС	0,622**	<0,001	0,38	0,51	1,70
Зменшення IgM і ХС	-0,689**	<0,001	0,38	0,48	1,51
Зменшення IgA і ХС	-0,851***	<0,001	0,22	0,83	17,31
Збільшення ЦІК і ХС	0,778***	<0,001	0,36	0,63	3,03

**Примітка.** \*\* – кореляційний зв'язок середньої сили, \*\*\* – сильний кореляційний зв'язок, EER – частота ХС серед дітей, на яких діяв фактор; CER – частота ХС серед дітей, в яких дії фактора не було; IOR – відношення шансів

Зменшення сироваткової концентрації TCD<sub>3</sub><sup>+</sup> та їх субпопуляцій можна пояснити накопиченням цих клітин у вогнищі хронічного запалення (слизовій оболонці ННП), оскільки, згідно даним літератури, при ХС у дітей рівень TCD<sub>3</sub><sup>+</sup> в слизовій оболонці ННП значно зростає [7].

Дослідження показників гуморальної ланки системи імунітету у дітей досліджуваних груп виявило вірогідно нижчу концентрацію основних класів імуноглобулінів IgM, IgA в сироватці периферійної венозної крові (табл. 1) у дітей другої групи. Відносно зниження концентрацій IgM доводить послаблення як первинної, так і вторинної імунної відповіді на надходження антигену у дітей другої групи. Зменшення концентрації IgM може бути результатом його активного використання при реалізації та розрешенні перенесеного гострого запального процесу. В той же час відносно відсоткове переважання IgG серед інших класів імуноглобулінів в сироватці крові дітей другої групи може вказувати та формування вогнища хронічного запалення.

Показовим є зменшення концентрації сироваткового IgA, який є основним у захисті слизових оболонок, в тому числі верхніх дихальних шляхів,

від проникнення інфекції. Таке зменшення може бути обумовлене четвертим критичним періодом становлення імунної системи у дітей [3], оскільки вік переважної більшості досліджуваних коливався в межах 4-6 років. В той же час статистично значимий менший рівень IgA у дітей другої групи може свідчити про його вроджений чи набутий дефіцит та передумови для виникнення хронічного запального процесу слизових оболонок верхніх дихальних шляхів.

Кількість BVD<sub>20</sub><sup>+</sup> лімфоцитів у дітей другої групи була значно вищою в порівнянні з дітьми, у яких рецидиву ГС не було (табл. 1), що певною мірою може свідчити про стимуляцію гуморальної ланки системи імунітету і опосередковано підтверджувати хронізацію запального процесу.

Статистично вищий рівень ЦІК в крові дітей другої групи (табл. 1) може вказувати на підвищене надходження в кров мікробних антигенів та утворення з імуноглобулінами циркулюючих комплексів, які слабо виводяться фагоцитуючими клітинами із кровоносного русла.

Регресійний аналіз виявив кореляцію між імунологічними показниками та розвитком ХС у дітей (табл. 2). Встановлена статистично значима

сильна негативна кореляція між розвитком ХС і рівнями  $TCD_3^+$  лімфоцитів та їх супресорної регуляторної субпопуляції, а також помірна негативна кореляція між розвитком ХС і рівнем  $TCD_4^+$ , значенням ІРІ. Виявлена статистично значима позитивна помірна кореляція між розвитком ХС у дитини та рівнями В-лімфоцитів. При дослідженні показників гуморальної імунної відповіді встановлено негативний сильний кореляційний зв'язок між концентраціями імуноглобулінів А і М, рівнем ЦК та розвитком ХС (табл. 2).

Виявлені відмінності в розподілі імунологічних показників серед груп спостереження дозволили припустити, що дефіцит або підвищений рівень певних показників системного імунітету може бути прогностичним фактором розвитку ХС у дитини. Проведення аналізу показників з використанням методів клінічної епідеміології (табл. 2) дозволило стверджувати, що найбільший ризик формування хронічного вогнища інфекції в ННП мають діти із зменшенням концентрації сироваткового імуноглобуліну А (ІОР=17,31), зменшенням рівня  $TCD_3^+$  лімфоцитів (ІОР=9,61).

Зменшення рівня  $TCD_4^+$  (ІОР=4,33) мало дещо менше значення як чинник прогнозу розвитку ХС у дітей (табл. 2).

## Висновки

1. У групі дітей, у яких протягом перших 6 місяців спостереження зареєстровано рецидив гнійного синуситу, виявлена недостатність клітинної імунної відповіді, про що свідчило зниження загального пулу  $TCD_3^+$  лімфоцитів, кількості регуляторних субпопуляцій  $TCD_3^+$  клітин з переважним дефіцитом  $TCD_4^+$ , зменшення імуно-регуляторного індексу.

2. Гуморальна імунна відповідь у дітей в групі, де був зафіксований рецидив гнійного синуситу, характеризувалася зростанням загального пулу В-лімфоцитів, але значним зниженням їх секреторної активності по відношенню до основних класів імуноглобулінів, зниженням концентрації ІgМ, ІgА в периферійній венозній крові та зростанням кількості циркулюючих імунних комплексів.

3. Найбільший ризик формування хронічного вогнища запалення в навколоносових пазухах мають діти із зменшенням концентрації сироваткового імуноглобуліну А та зменшенням рівня  $TCD_3^+$  лімфоцитів.

## Перспективи подальших досліджень

Врахування імунологічних порушень при лікуванні дітей, хворих на ХС, дозволить покращити ефективність терапії і зменшити кількість рецидивів.

**Література** 1.Брысин В.Г. Характер иммунных реакций у больных гайморитом в зависимости от формы воспаления / В.Г.Брысин, К.Касымов // Вторичные иммунодефицитные состояния (этиология, патогенез, диагностика и лечение). - Ташкент, 1989. - С. 22-30. 2.Земсков А.М. Немедикаментозная иммунокоррекция / Земсков А.М., Земсков В.М., Сергеев Ю.В., Караулов А.В. М.: Нац. акад. микологии, 2002. - 264с. 3.Овчаренко Л.С. Часто болеющие дети: философия и практика / Л.С.Овчаренко, А.А.Вертегел, И.В.Шамрай и др.// Клин. иммунол. Аллергол. Инфектол. - 2008. - №5(2). - С.3-7. 4.Стентон Г. Медико-биологическая статистика / Гланц Стентон; пер. с англ. Ю.А.Данилова. - М.: Практика, 1999. - 459 с. 5.Флетчер Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Р.Флетчер, С.Флетчер, Э.Вагнер; пер. с англ. Ю.Б.Шевелева. - М.МедиаСфера, 3-е изд., 2004. - 352 с., ил. 6.Халафян А.А. Statistica 6. Статистический анализ данных. 3-е изд. Учебник / Халафян А.А. - М.: ООО «Бином-Пресс», 2007. - 512 с.,ил. 7.Driscoll P.V. CD4+ lymphocytes are increased in the sinus mucosa of children with chronic sinusitis / P.V.Driscoll, R.M.Naclerio, F.M.Barood / Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. - 1996. - Vol. 122, №10. - P. 1071-1076. 8.Mostov P.D. Treating the immunocompetent patient who presents with an upper respiratory infection: pharyngitis, sinusitis, and bronchitis / P.D.Mostov // Primary Care: Clinics in Office Practice. - 2007. - Vol. 34, Issue 1. - P. 39-58. 9.Suzuki H. Mechanism of neutrophil recruitment induced by IL-8 chronic sinusitis / H.Suzuki., Y.Takahashi, H.Wataya [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. - 1996. - Vol. 98, №3. - P. 659-670.

## ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМНОГО ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ С ГНОЙНЫМ СИСУСИТОМ

С. А. Левицкая

**Резюме.** У 126 детей с гнойным синуситом проведено исследование показателей системы иммунитета. Установлено, что наиболее высокий риск формирования хронического очага воспаления в околоносовых пазухах имеют дети со снижением концентрации сывороточного иммуноглобулина А и уменьшением уровня  $TCD_3^+$  лимфоцитов.

**Ключевые слова:** гнойный синусит, дети, показатели системы иммунитета.

## INDICES OF IMMUNE SYSTEM IN CHILDREN AFFLICTED WITH PURULENT SINUSITIS

S. A. Levytska

**Abstract.** The analysis of the indices of immune system has been studied in 126 children afflicted with purulent sinusitis. It has been established, that the children with decreased level of serum immunoglobulin A and  $TCD_3^+$  lymphocytes have high risk of the development of nidus of chronic sinus infection.

**Key words:** purulent sinusitis, children, indices of immune system.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol.- 2010.- Vol.9, №2 (32).-P.46-48.

Надійшла до редакції 25.05.2010

Рецензент – проф. І. Й. Сидорчук

© С. А. Левицька, 2010

УДК 616-001.18+ 616.833.58+ 616-092.9

**В. А. Левицький**  
**Я. О. Колінко**Івано-Франківський національний  
медичний університет**ВПЛИВ ЗАГАЛЬНОЇ ГЛИБОКОЇ ГІПОТЕРМІЇ  
НА ПРОВІДНІСТЬ СІДНИЧОГО НЕРВА ЩУРА****Ключові слова:** сідничий нерв,  
загальна глибока гіпотермія,  
литковий м'яз, електроміографія.**Резюме.** В результаті електроміографічного дослідження литкових м'язів в нормі встановлено, що середня амплітуда біопотенціалів дії становить  $57,2 \pm 5,93$  мВ, а їх частота -  $145,4 \pm 7,3$  Гц. Час біоелектричної активності і час біоелектричного спокою литкових м'язів відповідно дорівнює  $0,33 \pm 0,02$  мс та  $0,26 \pm 0,02$  мс, коефіцієнт К становить  $12,69 \pm 0,2\%$ . Встановлено, що при холодовій нейропатії сідничого нерва щура відразу після дії загальної глибокої гіпотермії основні електроміографічні показники майже не відрізняються від показників в нормі. На 3-14 добу після одноразового впливу холододового чинника основні ЕМГ-показники знижуються: величина амплітуди від  $13,81\%$  до  $21,5\%$ ; частота біопотенціалів литкових м'язів на  $36,38\%$  та  $40,72\%$  відповідно, час біоелектричної активності зростає спочатку на  $3,03\%$ , а в подальшому на  $9,09\%$ , час біоелектричного спокою знижується на  $7,69\%$ . З 30 доби спостерігається відновлення провідності нервових волокон, але й на 90 добу повної компенсації функціональної активності периферійного нерва не спостерігається.**Вступ**

Периферійний нерв - це складна, багатокомпонентна система, яка забезпечує двосторонній зв'язок ЦНС із робочими органами. Морфофункціональні зміни цієї системи проявляються розладами функції та порушенням трофіки цих робочих органів, що реєструється за допомогою електрофізіологічних приладів. Причинами виникнення таких порушень можуть стати самі різноманітні фактори, серед яких важливе місце займає тривалий вплив низької температури повітря.

Нами відмічено, що після дії загальної глибокої гіпотермії (ЗГГ) в провідниковому апараті та мікроциркуляторному руслі сідничого нерва відбуваються глибокі структурні зміни, які вимагають тривалого періоду відновлення [2, 3]. Зважаючи на те, що масштабність гістоструктурних змін у нервових провідниках не завжди відповідають ступеню порушення його функції [6], електрофізіологічне дослідження провідності нерва має велике значення для практичного лікаря [4, 5, 7].

**Мета дослідження**

Вивчити стан електронейроміографічних показників литкових м'язів щура в різні терміни після впливу загальної глибокої гіпотермії.

**Матеріал і методи**

Дослідження проведено на 24 тваринах, яких поміщали в холодову камеру, поки їх ректальна температура знижувалася до  $12-13$  С, що відповідає температурним рамкам ЗГГ [1]. Контрольна група становила 5 тварин. Електроміографію (ЕМГ) обох литкових м'язів задньої кінцівки тварини виконували відразу після дії ЗГГ та на 3-ю, 7-у, 14-у, 30-у і 90-у добу постгіпотермічного періоду за допомогою апаратного комплексу ЕМГСТ-01. При цьому використовували голчаті електроди, які вводилися в товщу литкового м'язу із збереженням постійної міжелектродної відстані, що є важливим для оцінки амплітуди електричної активності в різних дослідженнях. Потенціали від електродів подавалися через підсилювач напруги на записуючий пристрій. Визначали амплітуду та частоту потенціалів, час біоелектричної активності і біоелектричного спокою (М-відповідь), коефіцієнт К (відношення часу біоелектричної активності до часу біоелектричного спокою).

Дотримуючись рекомендацій, електроміографічне дослідження проводили при температурі  $20^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$  з 10 до 14 год.

**Обговорення результатів дослідження**

При аналізі показників електроміографічного дослідження відмічено, що за нормальних умов середня амплітуда біопотенціалів дії становить  $57,2 \pm 5,93$  мВ, а їх частота -  $145,4 \pm 7,3$  Гц. Час біоелектричної активності і час біоелектричного спокою литкових м'язів становить відповідно  $0,33 \pm 0,02$  мс та  $0,26 \pm 0,02$  мс, коефіцієнт К становить  $12,69 \pm 0,2\%$ .

Відразу після впливу ЗГГ досліджувані параметри електроміограм у порівнянні з нормою практично не змінюються: амплітуда біопотенціалів дії та їх частота становить відповідно  $56,5 \pm 2,2$  мВ і  $130,1 \pm 6,2$  Гц, час біоелектричної активності і час біоелектричного спокою -  $0,31 \pm 0,02$  мс та  $0,27 \pm 0,02$  мс, коефіцієнт К дорівнює  $11,5 \pm 0,4\%$  ( $P > 0,05$ ).

На 3-тю добу після дії холодного фактору виявляється зниження амплітуди біопотенціалів дії та частоти коливань біопотенціалів відповідно до  $49,3 \pm 3,6$  мВ і  $92,5 \pm 6,4$  Гц. Зменшується також час біоелектричної активності ( $0,34 \pm 0,02$  мс) і час біоелектричного спокою литкових м'язів ( $0,24 \pm 0,02$  мс), що в свою чергу приводить до збільшення коефіцієнта К до  $14,1 \pm 0,5\%$  ( $P < 0,05$ ).

На 7-у добу після впливу ЗГГ відбувається ще більше зменшення амплітуди потенціалу дії (до  $45,1 \pm 3,4$  мВ), що на  $21,2\%$  менше, ніж в нормі. Знижується також частота потенціалу дії ЕМГ (на  $35,9\%$ ), яка становить в середньому  $83,4 \pm 4,4$  Гц. В свою чергу час біоелектричної активності та час біоелектричного спокою литкових м'язів становить відповідно  $0,37 \pm 0,03$  мс і  $0,23 \pm 0,02$  мс, що характеризується збільшенням коефіцієнту К до  $16,1 \pm 0,5\%$  ( $P < 0,05$ ).

На 14-у добу після дії ЗГГ спостерігаються наступні електроміографічні зміни: амплітуда потенціалу дії литкових м'язів, у порівнянні з попереднім терміном, майже не змінюється і дорівнює в середньому  $44,9 \pm 2,8$  мВ. Частота потенціалу дії ЕМГ статистично невірогідно ( $P > 0,05$ ) підвищується і становить у середньому  $86,2 \pm 4,5$  Гц. В свою чергу час біоелектричної активності та час біоелектричного спокою литкових м'язів становить  $0,36 \pm 0,02$  мс і  $0,24 \pm 0,01$  мс, що призводить до зменшення коефіцієнту К до  $15,0 \pm 0,4\%$  ( $P < 0,05$ ).

Через 30 діб після впливу ЗГГ відбувається поступове відновлення провідності нервових волокон сідничого нерва, що обумовлює статистично вірогідне підвищення амплітуди потенціалу

дії литкових м'язів, яка становить  $46,7 \pm 5,1$  мВ ( $P < 0,05$ ). Паралельно з цим до  $109,1 \pm 9,6$  Гц зростає частота потенціалу дії ЕМГ. У свою чергу час біоелектричної активності та час біоелектричного спокою литкових м'язів становить відповідно  $0,34 \pm 0,02$  мс і  $0,24 \pm 0,02$  мс, що характеризується зменшенням коефіцієнту К до  $14,2 \pm 0,7\%$ .

Через 90 діб після впливу ЗГГ незважаючи на відновлення будови сідничого нерва за даними ЕМГ залишаються функціональні розлади. При цьому, у порівнянні з нормою, амплітуда потенціалу дії литкових м'язів знижується на  $12,1\%$  і становить  $50,5 \pm 5,2$  мВ. У порівнянні з попереднім терміном частота потенціалу дії ЕМГ підвищується (в середньому на  $9,1\%$ ) і становить в середньому  $124,8 \pm 15,1$  Гц. Однак, у порівнянні з нормою величина цього показника залишається зниженою на  $14,1\%$  ( $P < 0,05$ ). При цьому час біоелектричної активності зменшується на  $8,7\%$ , а час біоелектричного спокою литкових м'язів підвищується на  $9,2\%$  і становить відповідно  $0,31 \pm 0,03$  мс і  $0,26 \pm 0,03$  мс, що обумовлює зменшення коефіцієнту К до  $11,9 \pm 0,4\%$ .

**Висновок**

У процесі дослідження встановлено, що відразу після дії загальної глибокої гіпотермії провідниковий апарат периферійного нерва не зазнає суттєвих змін провідності нервового імпульсу. Впродовж першого тижня після переохолодження спостерігається різке зменшення його провідності та збудливості із максимальними проявами на 14-у добу експерименту. Після чого настає тривалий (до трьох місяців) період регенерації провідності нерва, однак повної компенсації функціональної активності периферійного нерва не спостерігається.

**Перспективи подальших досліджень**

Перспективним є подальше вивчення змін провідності м'язів щура в різні терміни після впливу загальної глибокої гіпотермії

**Література.** 1. Пат. 65225А Україна, МПК А 61 В 5/01. Спосіб моделювання загальної глибокої гіпотермії в експерименті / Шутка Б. В., Попадинець О. Г., Жураківська О. Я.; заявник і патентовласник Івано-Франківський держ. мед. ун-т. - № 2003065678; заявл. 19.06.03; опубл. 15.03.04, Бюл. № 3. 2. Колінко Я. О. Гісто- та ультраструктурні зміни провідникового апарату сідничого нерва щура після впливу загальної глибокої гіпотермії / Я. О. Колінко // Актуальні проблеми сучасної медицини. - 2009. - Т.9, №4. - С. 53-56. 3. Колінко Я. О. Стан провідникового апарату та мікроциркуляторного русла сідничого нерва щура відразу після впливу загальної глибокої гіпотермії / Я. О. Колінко // Гал. лікар. вісник. - 2009. - Т.16, №4. - С. 55-57. 4. Нурева Л. М. Возбудимість спинальних мотонейронів после

травмы позвоночника и спинного мозга / Л. М. Нуреева, Г. Г. Яфарова, Т. В. Балтинна // Неврол. вестник. - 2009. - Т.41, №2. - С. 38-43. 5. Катунина Е. А. Антиоксиданты в комплексной терапии болезни Паркинсона / Е. А. Катунина, Е. А. Малыгина, Н. В. Кузнецов, [и др.] // Ж. неврол. и психиатрии. - 2009. - № 9. - С. 32-39. 6. *Windup of flexion reflexes in chronic human spinal cord injury: a marker for neuronal plateau potentials?* / T. G. Hornby, W. Z. Rymer, E. N. Benz [at el.] // J. Neurophysiol. - 2003. - Vol. 89 (1). - P. 416-426. 7. *Immediate spinal cord decompression for cervical trauma-injury infection & critical care* / S. M. Papadopoulos, N. R. Selden, D. J. Quint [at el.] // J. Trauma. - 2002. - Vol. 52 (2). - P. 323-332.

### ВЛИЯНИЕ ОБЩЕЙ ГЛУБОКОЙ ГИПОТЕРМИИ НА ПРОВОДИМОСТЬ СЕДАЛИЩНОГО НЕРВА КРЫСЫ

В. А. Левицкий, Я. О. Колинко

**Резюме.** В результате электромиографического исследования икроножных мышц в норме установлено, что средняя амплитуда биопотенциалов действия составляет  $57,2 \pm 5,93$  мВ, а их частота -  $145,4 \pm 7,3$  Гц. Время биоэлектрической активности и время биоэлектрического покоя икроножных мышц составляет соответственно  $0,33 \pm 0,02$  мс и  $0,26 \pm 0,02$  мс, коэффициент К -  $12,69 \pm 0,2\%$ . При холодовой нейропатии седалищного нерва крысы установлено, что сразу после действия общей глубокой гипотермии основные электромиографические показатели почти не отличаются от показателей в норме. На 3-14 сутки после однократного влияния холодного фактора основные ЭМГ-показатели снижаются: величина амплитуды от 13,81% до 21,5%; частота биопотенциалов икроножных мышц на 36,38% и 40,72% соответственно, время биоэлектрической активности увеличивается сначала на 3,03%, а затем на 9,09% и время биоэлектрического покоя снижается на 7,69%. С 30 суток наблюдается возобновление проводимости нервных волокон, но и на 90

время полной компенсации функциональной активности периферического нерва не наблюдается.

**Ключевые слова:** седалищный нерв, общая глубокая гипотермия, икроножная мышца, электромиография.

### INFLUENCE OF GENERAL DEEP HYPOTHERMIA ON CONDUCTIVITY OF SCIATIC NERVE OF RAT

V. A. Levytskyi, Ya. O. Kolinko

**Abstract.** As a result of electromyographic research of gastrocnemius muscles in normal conditions it has been stated, that average amplitude of biopotentials action constitute  $57,2 \pm 5,93$  mv, and their frequency is  $145,4 \pm 7,3$  Hertz. Time of bioelectric activity and time of bioelectric rest of gastrocnemius muscles constitute accordingly by  $0,33 \pm 0,02$  ms and  $0,26 \pm 0,02$  ms, coefficient K is  $12,69 \pm 0,2\%$ . In case of neuropathy of the rat sciatic nerve it has been established that after the action of the general deep hypothermia the basic electromyographic indices do not almost differ from indices in a normal state. On 3-14 days after non-permanent influence of cooling factor the basic EMG-indices reduce: the size of amplitude from 13,81% to 21,5%; frequency of biopotentials of gastrocnemius muscles by 36,38% and 40,72% accordingly, time of bioelectric activity grows firstly on 3,03%, and then by 9,09% and time of bioelectric rest goes down by 7,69%. From 30 days the renewal of conductivity of the nerve fibers is observed, whereas on the 90th day the complete compensation of the functional activity of the peripheral nerve is not observed.

**Key words:** sciatic nerve, general deep hypothermia, gastrocnemius muscle, electro-myography.

Ivano-Frankivsk National Medical University (Ivano-Frankivsk)

*Clin. and experim. pathol.* - 2010. - Vol.9, №2 (32). - P.49-51.

Надійшла до редакції 25.05.2010

Рецензент – проф. Т. Д. Хмара

© В. А. Левицкий, Я. О. Колинко, 2010

УДК 616.24-002+616.24-008.4]-053.1-053.32-079.4

**Л. А. Левченко**

Донецкий Национальный медицинский университет им. М.Горького

**ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА  
ВНУТРИУТРОБНОЙ ПНЕВМОНИИ  
И РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-  
СИНДРОМА У НЕДОНОШЕННЫХ  
НОВОРОЖДЁННЫХ****Ключевые слова:** пневмонии, недоношенные, респираторный дистресс-синдром.**Резюме.** Изученные анамнестические, клинические, инструментальные и лабораторные данные не позволяют однозначно провести дифференциальную диагностику между внутриутробной пневмонией (ВУП) и респираторным дистресс-синдромом (РДС). Выделены диагностические критерии для диагностики ВУП: оценка дыхательного дистресса по шкале Downes средней степени тяжести и акроцианоз при дыхании воздухом в первые часы жизни, слизисто-гнойная мокрота, гастроинтестинальные нарушения, увеличение печени и/или селезёнки. В настоящее время остаётся актуальным поиск маркеров дифференциальной диагностики ВУП и РДС.**Вступление**

Частота заболеваемости врождёнными пневмониями среди недоношенных новорожденных на Украине за последние годы имеет тенденцию роста и варьирует в пределах 17,17% - 26,51% [4, 7, 8, 12]. Как правило, данное заболевание встречается в сочетании с респираторным дистресс-синдромом, который наблюдается преимущественно у детей, родившихся с малой и экстремально низкой массой тела [3, 10, 13].

В последние годы достигнуты определенные успехи в изучении этиологии, патогенетических механизмов, факторов риска развития и лечения внутриутробных пневмоний у недоношенных новорожденных. Однако, по-прежнему затруднена дифференциальная диагностика заболевания с РДС [2, 6, 9]. Чувствительность рутинных методов диагностики врождённой пневмонии снижена при иммунодефицитных состояниях, характерных для недоношенных детей [11]. Недостаток дифференциальной диагностики РДС и внутриутробных пневмоний у недоношенных новорожденных порождает неоправданную схему антибактериальной терапии, создаёт трудности в ранней диагностике без прогноза возможных осложнений [1].

**Цель исследования**

Выделить диагностические критерии внутриутробных пневмоний на основе сравнения анам-

нестических, клинических, инструментальных и лабораторных показателей с РДС у недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде.

**Материал и методы**

Под наблюдением находилось 120 недоношенных новорожденных с гестационным возрастом (ГВ) 22 - 36 недель, имеющих дыхательные расстройства и нуждающихся в респираторной поддержке: искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ) и спонтанном дыхании под постоянным положительным давлением (СДППД) в дыхательных путях. Из них I группу составили дети с внутриутробной пневмонией, II группу – с респираторным дистресс-синдромом. В каждой группе было по 60 детей. Контрольную группу составили 20 «условно здоровых» недоношенных новорожденных с ГВ = 35 - 36 недель, находящиеся на совместном пребывании с матерью и получавших грудное кормление по требованию.

У обследуемых детей проанализирован анамнез, клиническая картина заболевания, данные рентгенологического исследования органов грудной клетки, бактериологические посевы на флору из желудка и трахеи (в первые часы жизни) и общего анализа крови.

Всем недоношенным новорожденным основным групп проводились реанимационные мероприятия в родильном зале. Дыхательные ра-

сстройства оценивались по шале Downes (Приказ МЗ Украины № 484).

При бактериологическом исследовании биологических жидкостей за основу был взят Приказ МЗ Украины №234 от 10.05.07 г. «Про організацію профілактики внутрішньолікарняних інфекцій в акушерських стаціонарах».

Рентгенография органов грудной клетки проводилась передвижным рентгеновским аппаратом РХ-100СLК (Фирма Medison Xray, Корея).

Рассчитывали среднее и стандартное отклонение с помощью пакета программ «STATISTICA». Достоверность различий оценивали с помощью t-критерия Стьюдента.

### Обсуждение результатов исследования

У всех новорожденных проведена бальная оценка факторов риска перинатальной и материнской патологии по шкале А. Coorpland [5]. Результаты изучения анамнеза у недоношенных новорожденных с респираторным дистрессом (РД) представлены в таблице 1. Выявлены следующие отклонения.

Из приведенной таблицы видно, что все матери обследуемых недоношенных новорожденных имели высокую (50,8%) и очень высокую (49,2%) степень риска развития перинатальной патологии. Доминирующее место в акушерском анамнезе занимали: масса плода < 2500 г (82,5%), патологические роды (43,3%), поздние гестозы (35%), кесарево сечение (15%). При анализе данной беременности ведущей патологией был преждевременный разрыв плодных оболочек (32,5%). В сопутствующих экстрагенитальных заболеваниях чаще встречались желудочно-кишечные (89,2%), сердечно-сосудистые (73,3%) и эндокринные (24,2%) заболевания. Достоверных различий материнского анамнеза между обследуемыми группами недоношенных новорожденных с РД не выявлено.

В ходе работы проведена сравнительная характеристика особенностей клинической картины ВУП и РДС у недоношенных новорожденных. Полученные данные представлены в таблице 2.

Как видно из приведенной таблицы у большинства недоношенных новорожденных с ВУП и РДС дыхательные расстройства появлялись с первых часов после рождения: 75,0% и 83,3% соответственно. Более высокие баллы (7 и >) по шкале Downes были у недоношенных новорожденных с РДС - 70%, все они нуждались в проведении ИВЛ (сурфактант эндотрахеально вводили в первые 6 часов жизни). РД средней степени тяжести (оценка по шкале Downes 4 - 6 баллов) был преимущественно у недоношенных с ВУП - 66,7%, им проводилась респираторная поддержка - СДППД. В аускультативной картине легких в обеих группах доминировали крепитирующие хрипы: 81,7% и 86,7% соответственно. При санации трахео-бронхиального дерева с 1 - 3 суток жизни в группе недоношенных новорожденных с ВУП чаще аспирировалась слизисто-гнояная мокрота (68,4%), а в группе с РДС - слизистая (58,3%). Характер мокроты менялся в зависимости от флоры и суток жизни. Гастроинтестинальные нарушения чаще встречались в I группе (56,7%) в виде вздутия живота, снижения перистальтики, нарушения пассажа пищи, застоя в желудке. Во II группе аналогичные симптомы были у 38,3% недоношенных детей.

При анализе бактериологических посевов из желудка и трахеи в первые часы жизни у обследуемых новорожденных выявлена условно-патогенная флора: при ВУП - в 28,3% случаев, а при РДС - в 21,7%. При этом наиболее часто встречались *Escherichia coli*, *Streptococcus faecalis*, *Proteus vulgaris*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa*, грибы рода *Candida*.

Рентгенологически диагноз ВУП подтверждался в первые сутки жизни у 31,7% недоношенных

Таблица 1

### Распределение матерей недоношенных новорожденных с респираторным дистрессом по степени риска развития перинатальной патологии, M±m

Факторы риска перинатальной и материнской патологии	Беременные I группы (n=60)		Беременные II группы (n=60)	
	Высокий риск (3-6 баллов)	Очень высокий риск (7 и больше баллов)	Высокий риск (3-6 баллов)	Очень высокий риск (7 и больше баллов)
Акушерский анамнез	4,0 ± 0,7	7,8 ± 1,0	4,6 ± 1,2	7,4 ± 0,5
Экстрагенитальные заболевания	3,9 ± 0,7	7,4 ± 0,8	3,4 ± 0,5	7,2 ± 0,4
Факторы риска настоящей беременности	5,1 ± 0,7	7,3 ± 0,5	4,2 ± 0,9	7,5 ± 0,6

Таблица 2

**Клиническая картина внутриутробных пневмоний и респираторного дистресс-синдрома у недоношенных новорождённых, абс. ч., %**

Признаки	I группа (ВУП) (n = 60)		II группа (РДС) (n = 60)	
	n	%	n	%
Время появления дыхательных расстройств:				
- с рождения	45	75,0	50	83,3
- через 2 - 12 часов	13	21,7	10	16,7
- более 12 часов - 24 часа	2	3,3	-	-
Оценка по шкале Downes				
- 1-3 балла	-	-	-	-
- 4 - 6 баллов	40	66,7*	18	30,0
- 7 и больше	20	33,3*	42	70,0
Перкуторно над лёгкими	притупление локально		притупление паравертебрально и тотально	
Ослабленное дыхание	в задне-нижних отделах + локально, где очаг воспаления		ослабленное на всём протяжении	
Характер хрипов:				
- крепитирующие	49	81,7	52	86,7
- мелкопузырчатые	17	28,3	13	21,7
- сухие	23	38,3	29	48,3
Мокрота (1-3 сутки):				
- слизистая	13	21,7*	35	58,3
- гнойная	21	35,0*	7	11,7
- слизисто-гнойная	41	68,3*	23	38,3
Цвет кожных покровов при дыхании воздухом:				
- тотальный цианоз	23	38,3*	52	86,7
- акроцианоз	37	61,7*	8	13,3
Сердечно-сосудистая система:				
- глухость тонов	9	15,0	7	11,7
- приглушенность тонов	51	85,0	53	88,3
Гастроинтестинальные нарушения	34	56,7*	23	38,3
Склерема	49	81,7	53	88,3
Увеличение:				
- печени	29	48,3*	18	30
- селезёнки	11	18,3*	-	-
Температура тела:				
- нормальная	53	88,3	60	100
- гипертермия	7	11,7	-	-

**Примечание.** \* - Отличия между группами с уровнем значимости  $p < 0,05$

новорождённых, у 58,3% на вторые - третьи сутки жизни и в 10% - после 5 - 7 суток жизни. Рентгенологические признаки РДС выявлялись с первых часов жизни в 100%. Однако в 78,3% случаев после 4 - 7 суток жизни у детей диагностировались данные в пользу пневмоний (очаговая инфильтрация, усиление легочного рисунка). Тимомегалия отмечалась в 38,3% у новорождённых I группы и в 33,3% - II группы.

Показатели общего анализа крови, взятого в первые часы жизни, а затем в динамике на 3-и и 7-е сутки жизни достоверно не отличались в группах недоношенных новорождённых с РДС и ВУП.

### Выводы

1. В ходе работы, несмотря на прицельно проведенный анализ, не были выявлены четкие дифференциально-диагностические критерии между внутриутробной пневмонией и респираторным дистресс-синдромом.

2. Можно выделить наиболее часто встречающиеся характерные для внутриутробной пневмонии клинические признаки: оценка дыхательного дистресса по шкале Downes средней степени тяжести и акроцианоз при дыхании воздухом в первые часы жизни, слизисто-гнойная мокрота, гастроинтестинальные нарушения, увеличение печени и/или селезёнки.



## Перспективи дальніших досліджень

Обоснованным остається пошук маркерів дифференціальної діагностики внутрішньої пневмонії та респіраторного дистрес-синдрому.

**Література** 1. Аль Абуд Мазен Хейро. Виявлення інфекційно-запальних захворювань у ранньому неонатальному періоді: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.10 "Педіатрія" / Хейро Аль Абуд Мазен. – Одеса, 2008. – 19 с. 2. Безруков Л.О. Окисний стрес у новонароджених при критичних станах із розвитком тяжкої дихальної недостатності. Принципи патогенетичного лікування / Л.О. Безруков, Ю.Б. Яценко, О.Г. Буряк // Одеський медичний журнал. – 2007. – №6. – С. 65 – 68. 3. Беш Л.В. Штучна вентиляція легень в неонатальному періоді: пошук віддалених наслідків / Л.В. Беш, О.І. Мацюра // Современная педиатрия. – 2006. – № 2. – С. 181 – 182. 4. Мусабекова Ж.А. Диагностическое значение определения щелочной фосфатазы при в/у пневмониях // Наука и здравоохранение. Семипалатинск. – 2007. – №4. – С. 72 – 74. 5. Наказ МОЗ України № 620 від 29. 12. 2003 р. "Про організацію надання стаціонарної акушерсько-гінекологічної та неонатальної допомоги в Україні". – м. Київ, 2003. – 275 с. 6. Сенаторова Г.С. Досвід ведення новонароджених з тяжкими розладами дихання / Г.С. Сенаторова, Ю.С. Парашук, О.О. Ріга та ін. / Матеріали IV Конгресу неонатологів України «Актуальні питання неонатології». 16 – 17 травня. – м. Київ, 2006. – С. 130 – 131. 7. Суліма О.Г. Сучасні аспекти вродженої пневмонії у новонароджених / О.Г. Суліма // Перинатология и педиатрия. – 2006. – №1 (25). – С. 5 – 8. 8. Шунько Є.Є. Організація надання медичної допомоги новонародженим – проблеми і перспективи розвитку / Матеріали наукового симпозиуму «Актуальні проблеми неонатології» 14 – 15 вересня. – м. Судак, Крим, 2006. – С. 2 – 15. 9. Enrico Zecca. Bile Aciol Pneumonia: A "New" Form of Neonatal Respiratory Distress Syndrome? / Enrico Zecca, Simonetta Costa, Valeria Lauriola [et al.] // Pediatrics. – 2004. – Vol. 114. – P. 269 – 272. 10. Ichani Rodrigo. Respiratory distress in the newborn // Child. Health, 2004: Vol. 33. – P. 82 – 84. 11. Nelson K.B. Neonatal cytokines and cerebral palsy in very preterm infants / K.B. Nelson, J.K. Grether, J.M. Dambrosia, et al. // Pediatr. Res. – 2003. – Vol. 53 (4). – P. 600 – 607. 12. Liling Qian. Neonatal Respiratory Failure: A 12 – Month Clinical Epidemiologic Study From 2004 to 2005 in China / Liling Qian, Cuigin Liu, Wanzhu Zhuang [et al.] // Pediatrics Volume. – 2008. – Vol. 121, № 5. – P. 1115 – 1124. 13. NICHD Neonatal research Network. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birth weight infants // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2007. – Vol. 196 – P. 147e1 – 147e8. 14. Robert Carr. Granulocyte-macrophage colony stimulating factor administered as prophylaxis for reduction of sepsis in extremely preterm, small for gestational age neonates (the PROGRAMS trial): a single-blind, multicentre, randomised controlled trial. / Robert

Carr et al. // Lancet. January. – 2009. – Vol. 373(9659). – P. 226-233. 15. Van den Berg A. Neonatal respiratory morbidity following elective caesarean section in term infants: a 5 – year retrospective study and a review of the literature / Van den Berg A., van Elburg RM, Van Geijn HP, Feyyter WP. // Eur. J. Obstet Gynecol. – 2001. – Vol. 98. – P. 9 – 13.

**ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА  
ВНУТРІШНЬОУТРОБНОЇ ПНЕВМОНІЇ  
ТА РЕСПІРАТОРНОГО ДИСТРЕС-СИНДРОМУ  
У НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ**

*Л. А. Левченко*

**Резюме.** Вивчені анамнестичні, клінічні, інструментальні і лабораторні дані не дозволяють однозначно провести диференціальну діагностику між ВУП і РДС. Виділені діагностичні критерії для діагностики ВУП: оцінка РД за шкалою Downes середнього ступеня тяжкості і акроціаноз при диханні повітрям в перші години життя, слизисто-гнійна мокрота, гастроінтестинальні порушення, збільшення печінки та/або селезінки. В даний час залишається актуальним пошук маркерів диференціальної діагностики ВУП і РДС.

**Ключові слова:** пневмонії, недоношені, респіраторний дистрес-синдром

**DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF CONGENITAL  
PNEUMONIA AND RESPIRATORY DISTRESS  
SYNDROME IN PREMATURE NEWBORN  
CHILDREN**

*L.A. Levchenko*

**Abstract.** The studied amnestic, clinical, instrumental and laboratory findings do not enable to carry out definitely differential diagnostics between congenital pneumonia and respiratory distress syndrome. Diagnostic criteria for diagnostics of congenital pneumonia have been distinguished: assessment of respiratory distress syndrome of moderate severity rate according to Downes score and acrocyanosis during breathing at first hours of life, mucopurulent sputum, gastro-intestinal abnormalities, enlargement of the liver and/or spleen. At present markers' search for differential diagnostics of congenital pneumonia and respiratory distress syndrome is still actual.

**Key words:** pneumonia, premature newborns, respiratory distress syndrome

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

*Clin. and experim. pathol. – 2010. – Vol. 9, №2 (32). – P. 52-55.*

*Надійшла до редакції 25.05.2010  
Рецензент – проф. Ю. Д. Годованець  
© Л. А. Левченко, 2010*

УДК 616-092.12:616.839:616.721-007.681

**Н. О. Малиновська**Одеський державний медичний  
університет**ОСОБЛИВОСТІ РЕАКЦІЙ АДАПТАЦІЇ  
В ДІТЕЙ ІЗ ВЕГЕТО-СУДИННИМИ  
ДИСФУНКЦІЯМИ НА ТЛІ ПОРУШЕНЬ  
ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ХРЕБТА**

**Ключові слова:** вегето-судинна дисфункція, функціональний стан хребта, неспецифічні адаптаційні реакції організму.

**Резюме.** У роботі наведено результати вивчення особливостей неспецифічних адаптаційних реакцій організму (НАРО) у дітей із вегето-судинними дисфункціями (ВСД) на тлі порушень функціонального стану хребта (ФСХ). Встановлено, що в дітей із ВСД спостерігали незадовільний ФСХ достовірніше, ніж у здорових дітей. Проведена оцінка НАРО свідчить про значне зниження компенсаторно-приспосовних можливостей організму дітей з ВСД. Встановлена суттєва асоціація ступеня порушень ФСХ з наявністю несприятливих НАРО.

**Вступ**

ВСД є однією з найбільш поширених патологій серед дітей і підлітків. Їх розповсюдженість за даними різних авторів у загальній популяції дитячого населення складає більше 20% [3]. Враховуючи, що кожен орган має вегетативну іннервацію, первинне порушення функції вегетативної нервової системи (ВНС) обов'язково призведе до розвитку спочатку функціональних розладів (функціональні кардіопатії, судинні дисфункції, дискінезії жовчовивідних шляхів, кишечника, нейрогенний сечовий міхур та ін.), які з високою вірогідністю можуть розвинути в органічну патологію [2, 3].

У даний час зв'язок виникнення і прогресування ВСД з порушеннями функції хребетного стовпа, що набуті в дошкільному і шкільному віці, вивчений недостатньо. Порушення ФСХ виникає як результат невідповідності динамічних і статичних навантажень і запасу міцності локомоторної системи хребта [4].

Будь-яка реакція організму здійснюється за рахунок нервової системи (перш за все ВНС) і гуморальної, рівень реактивності і пристосованості організму безпосередньо залежить від стану цих систем. Стрес вважають одним з етіологічних чинників розвитку ВСД [2, 3]. НАРО здатні відображати стан загальної резистентності, функціональні резерви, взаємозв'язок процесів сано-генеза і патогенезу захворювань [1].

**Мета дослідження**

Вивчити особливості НАРО в дітей із ВСД на тлі порушення ФСХ.

**Матеріал і методи**

Для реалізації поставленої мети було обстежено 127 дітей у віці від 7 до 12 років із ВСД без  
© Н. О. Малиновська, 2010

органічної патології хребта, які проходили курс реабілітації на базі Обласного дитячого санаторію «Мала Долина» МОЗ України з 2008 по 2010 роки. Контрольну групу склали 38 здорових дітей у віці 7-12 років, які знаходилися на відпочинку в міжнародному дитячому оздоровчому центрі «Молода гвардія» у 2008-2010 роках. Тип роботи – одноментне дослідження.

Поряд із загальноклінічними методами дослідження (опитування і збір анамнезу, фізикальне та лабораторне обстеження), у роботі використовували функціональні тести (динаміка показників артеріального тиску та частоти серцевих скорочень при активній ортостатичній пробі, визначення дермографізму), інструментальні методи дослідження (кардіоритмографія в спокої, при виконанні дихального тесту і активної ортостатичної проби [6], виконана за допомогою системи аналізу варіабельності серцевого ритму «КардиоСпектр», АОЗТ «Сольвейг»). НАРО оцінювали згідно методики Гаркаві Л.Х. за сигнальними показниками гемограми [1]. ФСХ визначали за картами рейтингу Е. Т. Хоулі і Б. Д. Френкса [4] і за методом оцінки рухової функції хребетного стовпа за Б. Б. Борисюком та Н. О. Москаленко [5].

Критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез у даному дослідженні приймали рівним 0,05.

**Обговорення результатів дослідження**

У результаті проведеної роботи встановлено, що найчастіше діти пред'являли скарги на болі в ділянці серця (66,9±4,2%), що співпадає з даними літератури [3]. Важливо підкреслити, що тільки половина обстежених дітей (47,2±4,4%) відчу-

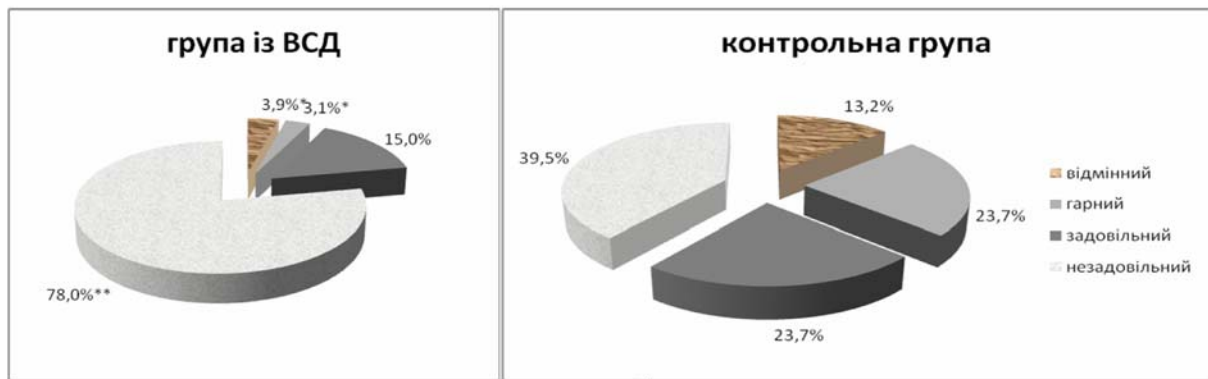


Рис. 1. ФСХ по показнику загальної ригідності ( $M \pm m$ ). \* - достовірність різниці між показниками здорових і хворих  $<0,05$ ; \*\* - достовірність різниці між показниками здорових і хворих  $<0,01$ .

Таблиця 1

НАРО у дітей із ВСД на тлі порушення ФСХ ( $M \pm m$ )

Група	НАРО									
	стрес		тренування		спокійна активація		підвищена активація		переактивація	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
із ВСД	10	8,2 ± 2,5	47	38,5 ± 4,4*	18	14,8 ± 3,2	24	19,7 ± 3,6*	23	18,9 ± 3,5
контрольна	-	-	3	7,9 ± 4,4	11	28,9 ± 7,4	21	55,3 ± 8,1	3	7,9 ± 4,4

Примітка. \* - достовірність різниці між показниками здорових і хворих  $<0,01$

вала дискомфорт у ділянці спини за наявності порушень ФСХ. Це свідчить про те, що функціональні порушення не завжди супроводжуються суб'єктивними проявами, особливо на початкових етапах свого розвитку.

Серед супутньої патології найчастіше у дітей з ВСД виявляли різноманітні порушення функціонального характеру.

У переважної більшості дітей з ВСД спостерігали незадовільний функціональний стан хребетного стовпа (78,0 ± 3,7%), що достовірно частіше, ніж у здорових дітей (39,5 ± 7,9%),  $p < 0,01$ . Також у дітей із ВСД достовірно рідше відзначали відмінний і гарний стан хребта,  $p < 0,05$  (рис. 1).

Аналіз рівня компенсаторно-приспосовних реакцій організму дітей із ВСД на тлі порушення ФСХ продемонстрував такі результати (табл. 1).

Слід зазначити, що більш ніж у половини дітей із ВСД (65,6%; 95% Di 57,2-74,0%) зустрічаються несприятливі НАРО. Так майже у 6% дітей відзначали реакцію стресу, у 20% - реакцію переактивації та майже в 40% випадків спостерігали реакцію тренування, що свідчить про знижений адаптаційний резерв організму в порівнянні із здоровими дітьми, де у більшості спостерігалася реакція підвищеної активації і була відсутня реакція стресу.

У ході роботи проаналізований взаємозв'язок характеру НАРО з рівнем порушень ФСХ у дітей із ВСД за допомогою критерію відповідності  $\chi^2$  Пірсона (табл. 2).

Таблиця 2

## Залежність НАРО від функціонального стану хребта

Критерій	НАРО			Всього	$\chi^2$	p
	Сприятливі	Несприятливі				
ФСХ	n					
	%					
відмінний	n	5	0	5	37,25	<0,001
	%	10,6%	0%	3,9%		
гарний	n	3	1	4		
	%	6,4%	1,3%	3,1%		
задовільний	n	12	7	19		
	%	25,5%	8,7%	15,0%		
незадовільний	n	27	72	99		
	%	57,4%	90,0%	78,0%		
Всього	n	47	80	127		
	%	100%	100%	100%		

Як демонструє таблиця, встановлена суттєва залежність несприятливих реакцій НАРО від ступеня порушення ФСХ ( $p < 0,001$ ).

## Висновки

Таким чином, в результаті дослідження особливостей реакцій адаптації у дітей з ВСД на тлі порушення ФСХ можна зробити наступні висновки:

1. При ВСД незадовільний стан хребетного стовпа спостерігається в значній більшості дітей (78,0%; 95% Di 70,6-85,4), що достовірно частіше, ніж у контролі ( $p < 0,01$ ).

2. Несприятливі реакції адаптації виявлені у 65,6% (95% Di 57,2-74,0%) дітей із ВСД на тлі порушення ФСХ, серед яких 5,7% складала реакція стресу, що свідчить про значне зниження

компенсаторно-приспосовних можливостей організму хворої дитини.

3. Встановлений суттєвий взаємозв'язок ступеня ураження ФСХ з наявністю несприятливих неспецифічних адаптаційних реакцій організму ( $\chi^2 - 37,25$ ; число ступенів свободи  $df=8$ ,  $p<0,001$ ).

### Перспективи подальших досліджень

Буде продовжене вивчення адаптаційних можливостей організму дітей із вегето-судинними дисфункціями.

**Література.** 1. Антистрессорные реакции и активационная терапия. Ч. 1 / Л.Х. Гаркави, Е.Б. Квакина, Т.С. Кузьменко, А.И. Шихлярова. - СПб. : «Филантроп», 2002. - 196 с. 2. Вейн А.М. Вегетативные расстройства. Клиника, диагностика, лечение / А.М. Вейн, Т.Г. Вознесенская, О.В. Воробьева [и др.] : под ред. А.М. Вейна - М. : ООО «Медицинское информационное агенство». - 2003. - 752 с. 3. Диагностика та реабілітація дітей з вегетативними дисфункціями : метод. рекомендації / уклад. : В. Г. Майданник, В. Г. Бурлай, Н. М. Кухта [та ін.]. - К. : Абсолют, 2002. - 31 с. 4. Кашуба В. А. Биомеханика осанки / В. А. Кашуба. - К. : Олимпийская литература, 2003. - 280 с. 5. Пат. 77458 Україна, МПК (2006) А61В5/103. Спосіб оцінки рухової функції хребетного стовпа за Борисюком Б.Б. та Москаленко Н.О. / Борисюк Б.Б., Москаленко Н.О. ; заявник та патентовласник Одес. держ. мед. ун-т - № 20040504121 ; заявл. 28.05.04 ; опубл. 15.12.06, Бюл. №12. 6. Assessment of the classification capability of prediction and approximation methods for HRV analysis / G. Manis, S. Nikolopoulos, A. Alexandridi, C. Davos // Computational Biology and Medicine. - 2007. - Vol. 37(5). - P. 642-654.

### ОСОБЕННОСТИ РЕАКЦИЙ АДАПТАЦИИ У ДЕТЕЙ С ВЕГЕТО-СОСУДИСТЫМИ ДИСФУНКЦИЯМИ НА ФОНЕ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЗВОНОЧНИКА

*Н. О. Малиновская*

**Резюме.** В работе проведено изучение особенностей неспецифических адаптационных реакций организма у де-

тей с вегето-сосудистыми дисфункциями (ВСД) на фоне нарушения функционального состояния позвоночника. Установлено, что у детей с ВСД наблюдали неудовлетворительное состояние позвоночного столба достоверно чаще, чем у здоровых детей. Проведенная оценка реакций адаптации свидетельствует о значительном снижении компенсаторно-приспособительных возможностей организма детей с ВСД. Установлена существенная ассоциация степени нарушений функционального состояния позвоночника с наличием неблагоприятных неспецифических адаптационных реакций организма.

**Ключевые слова:** вегето-сосудистая дисфункция, функциональное состояние позвоночника, неспецифические адаптационные реакции организма.

### PARTICULARITIES OF ADAPTIVE REACTIONS IN CHILDREN WITH VEGETO-VASCULAR DYSFUNCTIONS ON THE BACKGROUND OF DEPLETION OF FUNCTIONAL STATE OF A SPINE

*N. O. Malinovska*

**Abstract.** The features of non-specific adaptive organism reactions in children with vegeto-vascular dysfunctions (VVD) on the background of spine' functional state disturbance have investigated. It has been shown that unsatisfactory state of a spinal column present significantly more often in the children with VVD than in healthy ones. The estimation of adaptive reactions evidenced that compensative-adjusted capabilities in children with VVD was significantly lower. It was determined a significant association of degree of dysfunctional state of a spine with presence of unfavorable unspecific adaptive reaction of the organism.

**Key words:** vegeto-vascular dysfunction, functional state of a spine, unspecific adaptive reactions of organism.

**Odessa State Medical University (Odessa)**

*Clin. and experim. pathol. - 2010. - Vol.9, №2 (32). - P.56-58.*

*Надійшла до редакції 25.05.2010*

*Рецензент - проф. Т. В. Сорокман*

*© Н. О. Малиновська, 2010*

УДК 612.397.33-02:616.36-099:547.262]-092.9

**Х. Ю. Недошитко<sup>1</sup>****О. С. Покошило<sup>2</sup>**

Тернопільський державний медичний  
університет ім. І. Я. Горбачевського<sup>1</sup>  
Тернопільський національний техніч-  
ний університет ім. Івана Пулюя<sup>2</sup>

## СТАТЕВІ ОСОБЛИВОСТІ ЖИРНОКИСЛОТНОГО СКЛАДУ ЛІПІДІВ ПЕЧІНКИ ЗА УМОВ ЇЇ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО УРАЖЕННЯ ТА ПРИ КОРЕКЦІЇ

**Ключові слова:** жирні кислоти,  
печінка, щури, стать, тетрацик-  
лін, етиловий алкоголь.

**Резюме.** Виявлено відмінності у вмісті окремих насичених, моно- і поліненасичених жирних кислот загальних ліпідів печінки самців білих щурів при токсичному ураженні етиловим алкоголем, тетрацикліном окремо і в комплексі порівняно з такими даними в самок. Встановлено, що етиловий алкоголь і тетрациклін однонаправлено змінюють жирнокислотний склад загальних ліпідів печінки білих щурів, проте при алкогольному ураженні більшою мірою в самок, а при тетрацикліновому в самців. Експериментально доведено, що задоволення біологічно активної харчової добавки БАХД "Альфа+омега" впродовж 14 днів самцям і самкам білих щурів із гострим тетрацикліновим гепатитом на фоні підгострого алкогольного ураження печінки призводило до нормалізації відносного вмісту жирних кислот загальних ліпідів у їх печінці.

### Вступ

Печінка відіграє ключову роль у метаболізмі хімічних речовин, які надходять в організм людини і тварин. При цьому печінка часто сама стає органом-мішенню для великої кількості токсичних речовин, у тому числі ліків [1, 2, 7, 13]. Ураження печінки ліками становлять приблизно 10% від усіх побічних реакцій організму, пов'язаних із використанням фармакологічних препаратів [2]. Протягом останніх років ураження печінки ліками істотно збільшилися, що можна пояснити лібералізацією доступу населення до ліків, їх відпуском без рецептів, невиконанням умов приймання. Одночасно ризик розвитку ураження печінки ліками залежить від ряду таких факторів, як стать, вік, фізіологічний стан, супутні захворювання тощо [2, 3, 7, 9, 12, 13, 17]. Так, у жінок хронічний лікарський гепатит зустрічається в 4 рази частіше, ніж у чоловіків [8]. Відомо також, що хронічне зловживання алкоголем призводить до виникнення гепатотоксичних реакцій при менших дозах ліків, а також збільшує ступінь тяжкості ураження печінки [2].

Печінка є основним органом ліпідного обміну в організмі, тому при її ураженні відбуваються істотні його порушення, зумовлені змінами структурно-функціонального стану ліпідного шару біомембран гепатоцитів, зокрема зміною в їх фосфоліпідах співвідношення насичених і ненасичених жирних кислот (НЖК, ННЖК), в першу чергу за рахунок окиснення останніх [3, 7, 9, 16].

Тому актуальним залишається питання прискорення регресу патологічних змін печінки і покращання біохімічних показників шляхом задоволення гепатопротекторних препаратів, які містять есенціальні жирні кислоти [11].

### Мета дослідження

Дослідити вплив біологічно активної харчової добавки (БАХД) "Альфа+омега" [10] на кількісні зміни жирних кислот (ЖК) у складі загальних ліпідів печінки білих щурів різної статі з гострим тетрацикліновим гепатитом на фоні підгострого алкогольного ураження печінки. БАХД "Альфа+омега" створено на основі рибачого жиру і лляної олії з додатковим вмістом вітамінів А й Е та мікроелементів цинку і селену.

### Матеріал і методи

Досліди проведено на безпородних статевозрілих білих щурах, яких методом рандомізації розподілили на 5 груп кожної статі по 5 тварин у кожній групі: 1-ша група – інтактні тварини; 2-а – тварини з підгострим алкогольним ураженням печінки (ПАУП); 3-я – тварини з гострим тетрацикліновим гепатитом (ГТГ); 4-а – тварини з ГТГ викликаним на фоні ПАУП; 5-а – тварини з ГТГ викликаним на фоні ПАУП, яким вводили БАХД "Альфа+омега" внутрішньошлунково за допомогою зонда з розрахунку 0,5 мл/кг маси тіла через 1 год після уведення отрути протягом 14 днів від початку моделювання медикаментозного гепатиту. Мо-

дель ПАУП одержували шляхом повторного внутрішньошлункового уведення етанолу в дозі 7 мл/кг маси протягом 7 днів [4]. Модель ГТГ у тварин викликали шляхом внутрішньошлункового уведення тетрацикліну за допомогою зонда в дозі 500 мг/кг (0,5 LD50) у вигляді суспензії в 1% розчині крохмального гелю 1 раз на добу впродовж 5 діб [1].

Наприкінці досліду щурів декапітували під тіопенталовим наркозом і брали для досліджень зразки печінки. Ліпіди з гомогенату печінки тварин екстрагували сумішшю хлороформ-метанолу в співвідношенні 2:1 за методом Фолча [17]. Метилювання жирних кислот проводили метилатом натрію за кімнатної температури з наступним підкисленням сірчаною кислотою і продовженням метилювання за температури 70 °C [15]. Жирнокислотний склад визначали методом газорідинної хроматографії на газовому хроматографі Hewlett Packard HP-6890 з полум'яно-іонізаційним детектором, обладнаному капілярною колонкою SP-2380 довжиною 100 м (Supelco). Програмували температуру термостата колонок від 40 до 260 °C. Температура дозатора – 280 °C, детектора – 290 °C. Газ-носієй – гелій. Для ідентифікації хроматографічних піків та обрахунку хроматограм застосовували стандарти метилових ефірів жирних кислот (Supelco). Усі досліди на шурях проводили згідно з Правилами використання лабораторних експериментальних тварин [5]. Одержані експериментальні дані опрацьовували статистично із застосуванням коефіцієнта Стьюдента за стандартною методикою [6].

### Обговорення результатів дослідження

Аналіз вмісту метилових ефірів жирних кислот, які отримано із загальних ліпідів печінки контрольних та дослідних самок і самців білих щурів, показав наявність 40 компонентів із довжиною вуглецевого ланцюга від C10 до C24. У таблицях 1 і 2 наведено основні жирні кислоти та їх відносний вміст у загальних ліпідах печінки статевозрілих самок і самців білих щурів. Мінорні компоненти, вміст яких не перевищував 0,5 % сюди не внесено, оскільки їх роль у загальному метаболізмі жирних кислот не істотна. У цілому якісний склад жирних кислот печінки самок і самців усіх груп був ідентичним. Основними жирними кислотами загальних ліпідів печінки тварин обох статей, вміст яких домінував, були пальмітинова (16:0), стеаринова (18:0) серед ненасичених, олеїнова (18:1  $\omega$ -9) серед мононенасичених (МНЖК), арахідонова (20:4  $\omega$ -6), лінолева (18:2  $\omega$ -6) серед поліненасичених (ПНЖК). У більш низьких концентраціях перебували ліноленова (18:3  $\omega$ -3), ейкозопентаєнова (ЕПК) (22:5  $\omega$ -3) та докозогексаєнова (ДГК) (22:6  $\omega$ -3) кислоти.

Порівняльний аналіз даних, наведених у таблицях 1 і 2 показав, що в самців білих щурів рівень насичених жирних кислот (14:0; 16:0) загальних ліпідів печінки перевищував такий рівень у самок. Виняток становила стеаринова кислота (18:0), відносний вміст якої був більшим у самок. Рівень ПНЖК родини  $\omega$ -3 виявився вищим у самок, в основному за рахунок збільшеного вмісту ейкозопентаєнової, докозопентаєнової і докозогексаєнової жирних кислот, що узгоджується з даними інших дослідників та певним чином пояснюється статевими відмінностями в активності окремих десатураз у щурів [9, 16, 18].

Такі відмінності в жирнокислотному складі самців і самок білих щурів можна пояснити також різним впливом ендогенних андрогенів та естрогенів безпосередньо на обмін жирів через ферментативні системи печінки впродовж онтогенезу [12, 14]. При цьому андрогени поводять себе як антагоністи естрогенів, підвищуючи активність печінкової ліпази, експресію SRB-1 та перешкоджаючи естрогенозалежному синтезу апобліків ліпопротеїнів у печінці [14].

З даних, наведених у таблицях 1 і 2 видно, що відносний вміст ДГК у загальних ліпідах печінки інтактних самок білих щурів є більшим в 1,6 раза, ніж у самців (3,9 % проти 2,4 % відповідно). Ці дані можна пояснити фізіологічними особливостями метаболізму ПНЖК, особливо родини  $\omega$ -3, в самок щурів у різні періоди репродуктивного циклу. Очевидно, перед вагітністю і лактацією відбувається депонування ПНЖК родини  $\omega$ -3, особливо ДГК, такої необхідної для нормального розвитку плода, в ряді органів і тканин, у тому числі в печінці, а під час лактації в самок щурів розвивається дефіцит ПНЖК, знижується їх трансформація у довголанцюгові метаболіти [12]. Вищим відносним вмістом ПНЖК родини  $\omega$ -3 у загальних ліпідах печінки самок інтактних тварин, порівняно із самцями можна пояснити їх більшу схильність до модифікацій, зокрема за рахунок самоокиснення. Збільшення відносного вмісту C22:5 в загальних ліпідах печінки самців білих щурів, очевидно, є компенсаторною реакцією їх організму на дефіцит C22:6, що дозволяє мембранам клітин підтримувати необхідний рівень рідинності та функціонування.

Таким чином, встановлений нами різний відносний вміст жирних кислот у загальних ліпідах печінки самок і самців визначає і їх різну стійкість до виникнення патологічного процесу при інтоксикації. При цьому ступінь цих змін залежить як від статі тварин, так і від природи токсиканта. Так, з даних, наведених у таблицях 1 і 2, видно, що в самок щурів 2-ї групи з підгострим ураженням печі-

Таблиця 1

Відсотковий вміст жирних кислот загальних ліпідів печінки самців білих щурів при інтоксикації етиловим алкоголем і тетрацикліном та корекції БАХД "Альфа+омега" (%),  $M \pm m$ ,  $n=5$ )

Код ЖК	Група тварин				
	інтактні	ПАУП	ГТГ	ПАУП + ГТГ	„Альфа+омега”
14:0	1,0±0,1	1,3±0,1	1,3±0,1	1,3 ±0,1	1,1±0,1
16:0	23,2±1,4	24,6±1,5	24,1±1,6	25,0±1,4	23,5±1,5
17:0	1,3±0,1	1,8±0,2	1,7±0,2	1,9±0,2	1,4±0,1 <sup>#</sup>
18:0	16,1±1,3	18,2±1,6	19,8±1,8	20,5±1,7*	16,8±1,2 <sup>#</sup>
18:1 ω-9	14,2±1,1	12,8±1,7	11,5±1,4	10,1±1,2	13,1±1,4 <sup>#</sup>
18:2 ω-6	19,1±1,4	15,3±1,5*	15,8±1,2	15,6±1,6*	18,7±1,5 <sup>#</sup>
18:3 ω-3	2,4±0,3	1,1±0,1*	1,4±0,3*	1,2±0,1*	2,1±0,2 <sup>#</sup>
20:4 ω-6	16,4±1,5	19,8±1,6*	21,4±1,7	22,0±1,8*	17,3±1,5 <sup>#</sup>
20:5 ω-3	1,8±0,1	1,5±0,1*	1,4±0,1*	1,0±0,1*	1,9±0,3 <sup>#</sup>
22:5 ω-3	2,1±0,1	1,7±0,1*	1,4±0,1*	1,2±0,1*	2,0±0,1 <sup>#</sup>
22:6 ω-3	2,4±0,2	1,9±0,1*	1,6±0,1*	1,3±0,1*	2,2±0,2 <sup>#</sup>
Σ НЖК	41,6±0,8	44,9±1,4*	46,9±1,2*	47,7±1,4*	42,8±1,2 <sup>#</sup>
Σ ПНЖК ω-6	35,5±1,1	35,1±1,2	37,2±1,3	37,6±1,1	36,0±1,1
Σ ПНЖК ω-3	8,7±0,4	6,2±0,3*	5,8±0,3	4,7±0,2*	8,2±0,3 <sup>#</sup>
Σ ННЖК	58,4	55,1	53,1	52,3	57,2
НЖК/ННЖК	0,71	0,81	0,88	0,91	0,75
ω-6/ω-3	4,2	5,7*	6,4*	8*	4,4 <sup>#</sup>

**Примітка.** У цій і наступній таблицях вірогідність відмінностей порівняно з 1-ю групою: \* – <0,05; вірогідність відмінностей порівняно з 4-ю групою: <sup>#</sup> – <0,05.

Таблиця 2

Відсотковий вміст жирних кислот загальних ліпідів печінки самок білих щурів при інтоксикації етиловим алкоголем і тетрацикліном та корекції БАХД "Альфа+омега" (%),  $M \pm m$ ,  $n=5$ )

Код ЖК	Група тварин				
	інтактні	ПАУП	ГТГ	ПАУП+ГТГ	„Альфа+омега”
14:0	0,7±0,1	1,1±0,1	1,0±0,1	1,2 ±0,1	0,8±0,1 <sup>#</sup>
16:0	18,9±1,5	22,0±1,6	20,4±1,7	22,8±1,2	19,3±1,4 <sup>#</sup>
17:0	1,5±0,1	1,7±0,1	1,6±0,2	1,8±0,2	1,5±0,1
18:0	19,4±1,3	21,8±1,2	21,3±1,7	22,6±1,3*	20,1±1,1 <sup>#</sup>
18:1 ω-9	13,2±1,4	11,1±0,8	12,0±1,0	10,2±0,9	12,6±1,2 <sup>#</sup>
18:2 ω-6	17,2±1,1	14,2±1,2*	15,4±1,3	13,4±1,1*	16,7±1,7 <sup>#</sup>
18:3 ω-3	2,7±0,2	1,7±0,1*	1,9±0,2*	1,4±0,1*	2,4±0,2 <sup>#</sup>
20:4 ω-6	18,6±1,5	21,1±1,2*	20,2±1,4	22,6±1,5*	19,4±1,3 <sup>#</sup>
20:5 ω-3	2,5±0,2	1,7±0,1*	2,0±0,1*	1,4±0,1*	2,2±0,2 <sup>#</sup>
22:5 ω-3	1,4±0,1	1,0±0,1*	1,1±0,1*	0,8±0,1*	1,5±0,1 <sup>#</sup>
22:6 ω-3	3,9±0,2	2,6±0,2*	3,1±0,2*	1,8±0,1*	3,5±0,2 <sup>#</sup>
Σ НЖК	40,5±0,6	46,6±1,2*	44,3±1,1*	48,4±1,5*	41,8±0,9 <sup>#</sup>
Σ ПНЖК ω-6	35,8±0,7	35,3±1,2	35,6±1,0	36±1,0	36,1±0,8
Σ ПНЖК ω-3	10,5±0,4	7±0,2*	8,1±0,3*	5,4±0,2*	9,6±0,3 <sup>#</sup>
Σ ННЖК	59,5	53,4	55,7	51,6	58,2
НЖК/ННЖК	0,68	0,87	0,79	0,94	0,72
ω-6/ω-3	3,4	5*	4,4*	6,7*	3,8 <sup>#</sup>

нки етиловим алкоголем, спостерігали більші зміни вмісту ненасичених і насичених жирних кислот загальних ліпідів печінки, ніж у самок 3-ї групи з гострим тетрацикліновим гепатитом. Це можна пояснити більш вираженим токсичним впливом ацетальдегіду, ніж похідних тетрацикліну, на структурно-функціональний стан гепатоцитів [7, 13].

При ГТГ у загальних ліпідах самців щурів зменшення вмісту ПНЖК родини ω-3 і зростан-

ня вмісту НЖК були більш вираженими, ніж у самців із ПАУП. Причому в самок ці зміни були більш вираженими, ніж у самців. Порівняння вказаних вище змін при обох моделях інтоксикації в щурів різної статі дозволяє констатувати, що жирнокислотний склад загальних ліпідів печінки самок більше змінюється при алкогольному ураженні печінки, а в самців – при тетрацикліновому.

Як свідчать наведені в таблицях 1 і 2 дані, найбільші зміни відносного вмісту жирних кислот загальних ліпідів печінки спостерігались у тварин із ГТГ, викликаним на фоні ПАУП (4-а група), що можна пояснити потенціюванням алкоголем токсичної дії тетрацикліну. Так,  $\Sigma$  НЖК загальних ліпідів печінки самців і самок була достовірно більшою відповідно, в 1,15 та 1,21 раза, а  $\Sigma$  ПНЖК  $\omega$ -3 в 1,85 та 1,94 раза меншою, ніж у щурів інтактною групи. Істотне зменшення  $\Sigma$  ПНЖК  $\omega$ -3 загальних ліпідів печінки зумовлене зниженням у самок і самців 4-ї групи вмісту ЛЛК 18:3, відповідно, у 2,0 та 1,93; ЕПК – в 1,75 та 1,75; ДГК – в 1,85 та 2,17 раза порівняно з інтактними тваринами. У цій же групі щурів відмічено найбільше співвідношення НЖК/ННЖК та  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 загальних ліпідів печінки, яке в самок було в 1,38 і 1,97 раза, а у самців в 1,28 та 1,91 раза більшим порівняно з інтактними тваринами.

У цілому в результаті проведених нами досліджень встановлено односпрямований гепатотоксичний вплив етилового алкоголю і тетрацикліну, як окремо, так і в комплексі, на вміст жирних кислот загальних ліпідів печінки в білих щурів та його істотної відмінності в самок і самців.

Виявлене нами зростання вмісту ненасичених жирних кислот загальних ліпідів печінки призводить до зменшення еластичності мембран, порушення функціонування рецепторів, мембранозв'язаних ферментів і, в цілому, обтяжує перебіг патологічного процесу [2, 3, 14]. При цьому інтенсивність оновлення фосfolіпідів мембран клітин буде залежати, з одного боку, від кількості екзогенного надходження НЖК, ПНЖК та МНЖК, а з іншого – від швидкості синтезу мембранозв'язаних ферментів [11, 16, 18]. Тому після введення БАД "Альфа+омега", яка містить лляну олію та риб'ячий жир, що багаті ПНЖК родини  $\omega$ -3 (ліноленова, ейкозопентаєнова і докозогексаєнова), білим щурам із ГТГ, викликаним на фоні ПАУП, спостерігалась нормалізація жирнокислотного складу загальних ліпідів печінки як самок, так і самців. Це стосується відновлення вмісту НЖК, ПНЖК та їх співвідношення до таких показників у тварин інтактною групи. Ці дані свідчать про позитивний вплив ПНЖК БАХД "Альфа+омега" на ліпідний обмін в уражених алкоголем і тетрацикліном гепатоцитах самок і самців білих щурів.

Таким чином, найбільші зміни жирнокислотного складу загальних ліпідів печінки самців і самок білих щурів при ураженні їх етиловим алкоголем і тетрацикліном стосуються таких НЖК, як пальмітинова і стеаринова, а ПНЖК – АК, ЕПК та ДГК. Введення БАХД "Альфа+омега"

приводило до нормалізації цих показників у білих щурів обох статей.

## Висновки

1. Відмінності в жирнокислотному складі загальних ліпідів печінки статевозрілих самців і самок білих щурів мають фізіологічні особливості в інтактних тварин, які полягають у збільшенні відносного вмісту насичених та зменшенні вмісту ненасичених жирних кислот у самців порівняно із самками.

2. Відносний вміст докозогексаєної кислоти у загальних ліпідах печінки інтактних самок білих щурів є більшим в 1,6 раза, ніж в інтактних самців.

3. Етиловий алкоголь і тетрациклін мають односпрямовану негативну дію на вміст жирних кислот у загальних ліпідах печінки самців і самок білих щурів, яка більш виражена в самок при алкогольному ураженні печінки, а в самців - при тетрацикліновому. При комбінованому застосуванні етилового алкоголю і тетрацикліну потенціюють негативний вплив один одного на жирнокислотний склад загальних ліпідів печінки як самців, так і самок білих щурів.

4. Співвідношення ПНЖК родин  $\omega$ -6 і  $\omega$ -3 у складі загальних ліпідів печінки самців білих щурів з алкогольним, тетрацикліновим та комбінованим гепатитом було, відповідно, в 1,36; 1,52 та 1,9 раза, а в самок – в 1,47; 1,29 та 1,97 раза вищим, ніж в інтактних тварин.

5. Задавання впродовж 14 днів БАД "Альфа+омега" самцям і самкам білих щурів із гострим тетрацикліновим гепатитом, викликаним на фоні підгострого алкогольного ураження печінки, приводило до нормалізації відносного вмісту жирних кислот загальних ліпідів у їх печінці.

## Перспективи подальших досліджень

Дослідження слід продовжити в напрямку вивчення змін показників про- та антиоксидантних систем, активності індикаторних ферментів порушення структурно-функціонального стану печінки при токсичних ураженнях у тварин різної статі та впливу на ці зміни БАХД "Альфа+омега".

**Література.** 1. Баган Н.Ю. Функционально-биохимическая характеристика и экспериментальная фармакотерапия тетрациклиновых поражений печени: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук./ Н.Ю. Баган.- К., 1991. - 28 с. 2. Буевров А.О. Лекарственные поражения печени / А.О. Буевров // Рос. мед. журн. – 2001. – № 9. – С. 13–14. 3. Владимиров Ю.А. Роль нарушенных липидного слоя мембран в развитии патологических процессов / Ю.А. Владимиров // Пат. физиология и эксперим. терапия. – 1989. – № 12. – С. 4–7. 4. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації / За ред. О.В. Стефанова. – К.: МОЗ України, Державний фармакологічний центр, 2001. – 527 с. 5. Кожем'якін Ю.М., Хромов О.С. Науково-методичні рекомендації з утримання лабораторних тварин / Ю.М. Кожем'якін, О.С. Хромов, М.А. Філоненко, Г.А. Сайфетдінова. – К.: Авіцена,



2002. – 156 с. 6. Ланкин Т.Ф. Биометрия / Т.Ф. Ланкин – М. : Высшая школа, 1990. – 352 с. 7. Липневська В.Ю. Вікові зміни жирнокислотного складу / В.Ю. Липневська, О.В. Коркушко // Фізіол. журн. – 2003. – Т. 49, № 6. – С. 46-51. 8. Маевская М.В. Алкогольная болезнь печени / М.В. Маевская // Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. – 2001. – № 1. – С. 4-8. 9. Новгородцева Т.П. Возрастные и половые особенности фосфолипидного состава эритроцитов крыс линии Вистар в процессе постнатального онтогенеза / Т.П. Новгородцева, С.А. Эднакова, И. Л. Иванова // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. – 2002. – Т. 88, №1. – С. 53-62. 10. Пат. України № 14794. Біологічно активна харчова добавка “Альфа+Омега” / Покотило О.С. – № 200611181 ; заявл. 23.10.2006; опубл. 10.06.2007, Офіційний бюллетень “Промислова власність” № 8. 11. Чернявський П.В. Регуляція внутрішньоклітинного обміну ліпідів препаратом ω-3 фосфоліпідів із морських організмів при дефіциті есенціальних жирних кислот у щурів / П.В. Чернявський, З.М. Даценко, Л.Г. Мойсєєва // Укр. біохім. журн. – 2006. – Т. 78, № 5. – С. 101-112. 12. Araya J., Barriga C. Effect of pregnancy and lactation on the nutritional status of essential fatty acids in rat / J. Araya, C. Barriga // Rev. Med. Chir. – 1996. – 124 (8). – P. 923-929. 13. Arteel G., Mendez C. Advances in alcoholic liver disease / G. Arteel, C. Mendez, C. McClain // Best practice and research clinical gastroenterology. – 2003. – Vol. 17.- P. 625-47. 14. Canbay A. Lipid metabolism in the liver / A. Canbay, L. Bechmann, G. Gerken // Z. Gastroenterol. – 2007. – 45 (1). – P. 35-41. 15. Cert A. Methods of preparation of fatty acid methyl esters (FAME). Statistical assesment of the precision characteristics from a collaborative trial / A. Cert, W. Moreda, M.C. Perez-Camino // Grasas y Aceites. – 2000. – Vol. 51, № 6. – P. 447-456. 16. Childs C.E. The Polyunsaturated Fatty Acid Composition of Hepatic and Plasma Lipids Differ by Both Sex and Dietary Fat Intake in Rats / C.E. Childs, M. Romeu-Nadal, G.C. Burdge, P.C. Calder // J. Nutr. - 2009. - Vol. 140, (2).- P. 245-250. 17. Folch J. A simple method for isolation and purification of total lipids from animal tissues / J. Folch, M. Lees, G. Sloane-Stanley // J. Biol. Chem. – 1957. – Vol. 226. – P. 497-509. 18. Radcliffe J.D. Fatty Acid Composition of Serum, Adipose Tissue, and Liver in Rats Fed Diets Containing Corn Oil or Cottonseed Oil / J.D. Radcliffe, D.M. Czajka-Narins, V. Imrhan. // Plant Foods for Human Nutrition. – 2004. – Vol. 59 (2). – P. 73-77.

**ПОЛОВЫЕ ОСОБЕННОСТИ  
ЖИРНОКИСЛОТНОГО СОСТАВА ЛИПИДОВ  
ПЕЧЕНИ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО  
ПОВРЕЖДЕНИЯ И ПРИ КОРРЕКЦИИ**

**Х. Ю. Недошитко, О.С. Покотило**

**Резюме.** Установлено разницы в содержании определенных насыщенных, моно- и полиненасыщенных жирных

кислот общих липидов печени самцов и самок белых крыс при токсическом повреждении печени этиловым алкоголем, тетрациклином отдельно и в комплексе. Показано, что этиловый алкоголь и тетрациклин однонаправлено изменяют жирнокислотный состав общих липидов печени белых крыс, но при алкогольном повреждении в большей степени в самок, а при тетрациклиновом – у самцов. Экспериментально доказано, что задавание БАД “Альфа+омега” на протяжении 14 дней самцам и самкам белых крыс с острым тетрациклиновым гепатитом на фоне подострого алкогольного повреждения печени приводило к нормализации относительного содержания жирных кислот общих липидов в их печени.

**Ключевые слова:** жирные кислоты, печень, крысы, пол, тетрациклин, этиловый алкоголь.

**SEXUAL PECULIARITIES OF THE FATTY-ACID  
COMPOSITION OF HEPATIC LIVER UNDER  
CONDITIONS OF THE EXPERIMENTAL DAMAGES  
AND THEIR CORRECTION**

**Kh. Yu. Nedoshytko, O. S. Pokotylo**

**Abstract.** Differences in the content of the certain saturated, mono- and polyunsaturated fatty acids of the total hepatic lipids of albino rats males and females in the toxic liver damage with ethyl alcohol, tetracycline have been shown that ethyl alcohol and tetracycline change fatty-acid composition of the total lipids of albino rats liver unidirectionally but to the greater degree in females in case of alcohol damage and in males in case of tetracycline damage. It has been proved experimentally that the administration of “Alfa+omega” BAD during 14 days to the both albino rats males and females in case of acute alcoholic damage of the liver brought about a normalization of a relative content of the fatty acids of the total lipids in their liver.

**Key words:** fatty acids, liver, rats, sex, tetracycline, ethyl alcohol.

**I.Ya.Horbachevsky State Medical University (Ternopil)  
Ivan Puliui National Technical University (Ternopil)**

*Clin. and experim. pathol. - 2010. - Vol.9, №2 (32).-P.59-63.*

*Надійшла до редакції 25.05.2010*

*Рецензент – проф. В.Ф.Мислицький*

*© Х. Ю. Недошитко, О. С. Покотило, 2010*

УДК 611.342:611.16]+[616.342:616.16:616.379-008.64-092.41.9]

**Р. М. Онисько**Львівський національний медичний  
університет ім. Данила Галицького**МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНА  
ХАРАКТЕРИСТИКА ЛАНОК  
ГЕМОМІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА  
ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ В НОРМІ  
ТА НА РІЗНИХ ТЕРМІНАХ ПЕРЕБІГУ  
СТРЕПТОЗОТОЦИНІНДУКОВАНОГО  
ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ**

**Ключові слова:** гемомікроциркуляція, дванадцятипала кишка, щурі, стрептозотоциніндукований діабет.

**Резюме.** У представленій роботі, висвітлено питання будови ланок гемомікроциркуляторного русла дванадцятипалої кишки щурів у нормі з подальшим проведенням порівняльного аналізу отриманих даних при патології на різних термінах перебігу експериментального стрептозотоциніндукованого інсулінзалежного цукрового діабету, що було отримано за допомогою методів контрастної посмертної вазографії з попередньо проведеним препаруванням досліджуваної ділянки.

**Вступ**

До цих пір приділяється велика увага питанню вивченню ланок гемомікроциркуляторного русла різноманітних органів у нормі та процеси змін, що виникають у різні терміни перебігу експериментально відтвореної патології [1,2,3]. Надзвичайно велике значення мають вихідні показники норми досліджуваної ділянки. Процес співставлення отриманих даних патології на різних термінах перебігу експериментального діабету неможливий без вихідних даних показників морфологічної норми. Напрямок даного дослідження може мати не тільки прикладне значення, але й практичне застосування та слугувати для проведення розробок з метою створення діагностичних та профілактичних заходів, щодо даної патології в майбутньому.

Вважаємо, що дослідження в даному напрямку є актуальним як з точки зору морфології, так і з точки зору практичної медицини [4,5,6,7], бо отримані нами результати можуть бути застосовані в практичній гастроентерології з метою поглиблення знань, щодо морфології стінок дванадцятипалої кишки.

**Мета дослідження**

Вивчити особливості будови ланок гемомікроциркуляторного русла стінок дванадцятипалої кишки щурів у нормі та на різних термінах перебігу експериментального стрептозотоциніндукованого інсулінзалежного цукрового діабету.

**Матеріал і методи**

Матеріалом дослідження були статевозрілі щурі-самці масою 100–300 г лінії “Вістар” у кількості 125 тварин.

Тварин для проведення першої серії дослідів ретельно відбирали. Кожна тварина оглядалася, зважувалася та проводилося маркірування. Відібрану групу тварин утримували в окремій клітці на стандартному харчовому раціоні віварію. Ретельний огляд передбачав запобігання попаданню тварин із проявами внутрівіварійної інфекції в групу, яка передбачалася для забору матеріалу на якому проводилися дослідження норми.

Перша серія дослідів проводилася на (25 щурах) інтактних і дала можливість дослідити ланки гемомікроциркуляторного русла стінок дванадцятипалої кишки щурів у нормі на фоні біохімічних показників норми. Друга серія дослідів проводилася на (25 щурах) через 2 тижні, з цукровим діабетом, що розвивається. Третя серія дослідів проводилася на (25 щурах) через 4 тижні, з цукровим діабетом, що розвивається. Четверта серія дослідів проводилася на (25 щурах) через 6 тижнів, з цукровим діабетом, що розвинувся. П'ята серія дослідів проводилася на (25 щурах) через 8 тижнів, з цукровим діабетом, що розвинувся. Наприкінці кожної серії перебігу експериментального стрептозотоциніндукованого цукрового діабету проводився забір матеріалу. Терміни спостереження за експериментальними тваринами становили від 1 до 56-ї доби.

Усі тварини перебували в умовах віварію і дослідження проводили згідно “Правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин”. Евтаназію проводили внутрішньочеревним введенням тіопенталу (з розрахунку 25 мг/1кг), після чого контрастували артеріальну систему (тушшою).

В подальшому проводили препарування різних відділів тонкої кишки з метою забору матеріалу для проведення мікроскопії. Отриманий матеріал зберігали в розчині гліцерину. Препарати вивчали і фотографували під мікроскопом МБІ-1 при збільшенні (окуляр 10, об'єктив 8), (окуляр 7, об'єктив 20), (окуляр 10, об'єктив 20).

### Обговорення результатів дослідження

На основі даних методу посмертної контрастної ангіографії отримано зображення ланок гемомікроциркуляторного русла стінок дванадцятипалої кишки шурів у нормі.

Краніальна підшлунково – дванадцятипала артерія в товщі брижі дванадцятипалої кишки анастомозує з каудальною підшлунково – дванадцятипалою артерією. Обидві судини утворюють у товщі брижі артеріальну дугу яка бере безпосередню участь у кровопостачанні дванадцятипалої кишки шурів у нормі. Від артеріальних дуг у стінку (дванадцятипалої кишки) відходять передні і задні прямі артерії, які розташовуються відповідно вздовж передньої та задньої стінок дванадцятипалої кишки та розташовуються в напрямку її вільного краю як це показано на рис.1.



**Рис. 1.** Посмертна ін'єкція судин гемомікроциркуляторного русла дванадцятипалої кишки шурів (тушшу) в нормі. 1 – пряма артерія

Відмічається нерівномірне розташування прямих артерій. У межах верхнього згину дванадцятипалої кишки, в цій ділянці вони локалізуються дуже близько між собою. Що стосується інших відділів дванадцятипалої кишки, то прямі артерії розташовуються між собою на значно більшій відстані. Така особливість локалізації прямих артерій в різних відділах дванадцятипалої кишки зумовлює географію васкуляризації відділу. Дванадцятипала кишка в межах верхнього згину васкуляризу-

ється масивніше, а в межах інших відділів ділянка васкуляризації значно розширюється. Прямі артерії мають 600 – 700 мкм. На початку прямі артерії проникають до підсерозного прошарку, та віддають гілочки з діаметральним перепадом 500 – 600 мкм до серозної оболонки та до адвентиційної оболонки дванадцятипалої кишки. У подальшому вони перфорують поздовжній м'язовий шар із наступним їх дихотомічним поділом.

Унаслідок поділу спочатку утворюються внутрішньоорганні артерії першого порядку, що віддають гілочки до м'язової оболонки і в подальшому проходять у підслизовий прошарок де відбувається процес їхнього поділу на артерії другого, артерії третього та артерії четвертого порядків. У подальшому ці артерії беруть участь у формуванні густого судинного сплетення. Це сплетення є джерелом з якого іде формування судинної сітки слизової оболонки дванадцятипалої кишки.

Судинна сітка слизової оболонки дванадцятипалої кишки є джерелом, з якого бере початок процес формування капілярної сітки ворсинок як це видно на рис. 2., та рис.3.



**Рис. 2.** Посмертна ін'єкція судинної сітки слизової дванадцятипалої кишки шурів (тушшу) в нормі. 1 – артеріола; 2 – прекапілярна артеріола; 3 – капіляр; 4 – посткапілярна венула; 5 – венула



**Рис. 3.** Посмертна ін'єкція капілярної сітки ворсинок дванадцятипалої кишки шурів (тушшу) в нормі. 1 – артеріола; 2 – прекапілярна артеріола; 3 – капіляр

В товщі ворсинок капілярні петлі мають полігональну форму. Діаметральний перепад капілярів ворсинок коливається в межах 5–7 мкм. Кількість капілярів, що розташовується в товщі ворсинки коливається від 4 до 8.

Ланки гемомікроциркуляторного русла підслизової дванадцятипалої кишки анастомозують з гемомікроциркуляторним руслом м'язової оболонки. У товщі м'язового шару розташовується судинні сітки (в товщі колового шару, на межі двох м'язових шарів, та в товщі поздовжнього шару).

Для м'язової оболонки стінки кишечника характерні короткі, але більш широкі посткапілярні венули. Посткапілярні венули поступово зливаючись формують збірні венули. Перед впадінням у них напрямком посткапілярних венул змінюється вони в косому напрямку пересікають м'язовий шар.

Тут розташовуються основні стовбури артеріол від яких відгалужуються бічні гілочки прекапілярних артеріол та капілярів. Капіляри мають форму прямокутників. У ділянках дванадцятипалої кишки де залягають залозисті клітини локалізуються артеріоли, що підходять до них від судинних петель підслизового сплетення. Артеріоли поділяються на дві прекапілярні артеріоли, що огинають залозу довкола та поділяються на капіляри васкуляризуючи кінцеві відділи дуоденальних залоз.

У подальшому в процесі злиття капілярів, формуються посткапіляри дугоподібної форми при злитті яких утворюються венули. Гемомікроциркуляторне русло адвентиційної оболонки дванадцятипалої кишки, артеріоли беруть участь у формуванні широкопетлистого сплетення петлі якого мають форму багатокутників, всередині яких локалізуються петлі покручених та прямих капілярів.

Наприкінці 2-го тижня перебігу стрептозотоніндукованого експериментального інсулінзалежного цукрового діабету проведені нами спостереження дали можливість констатувати зміну в поведінці піддослідної групи тварин. Щурі експериментальної групи проявляли більшу активність, ніж тварини контрольної групи, апетит у експериментальних щурів, в яких розвивався цукровий діабет не був порушений. В отриманих нами результатах біохімічного дослідження крові експериментальної групи щурів констатується підвищення рівня глюкози, що поступово призводило до збільшення споживання води й зростання добового діарезу, маса тварин на цьому етапі не змінювалася.

Через два тижні розвитку експериментального стрептозотоніндукованого цукрового діабету на препаратах гемомікроциркуляторного русла дванадцятипалої кишки щурів нами були зафіксовані перші зміни в структурній перебудові ангиоархітекtonіки.

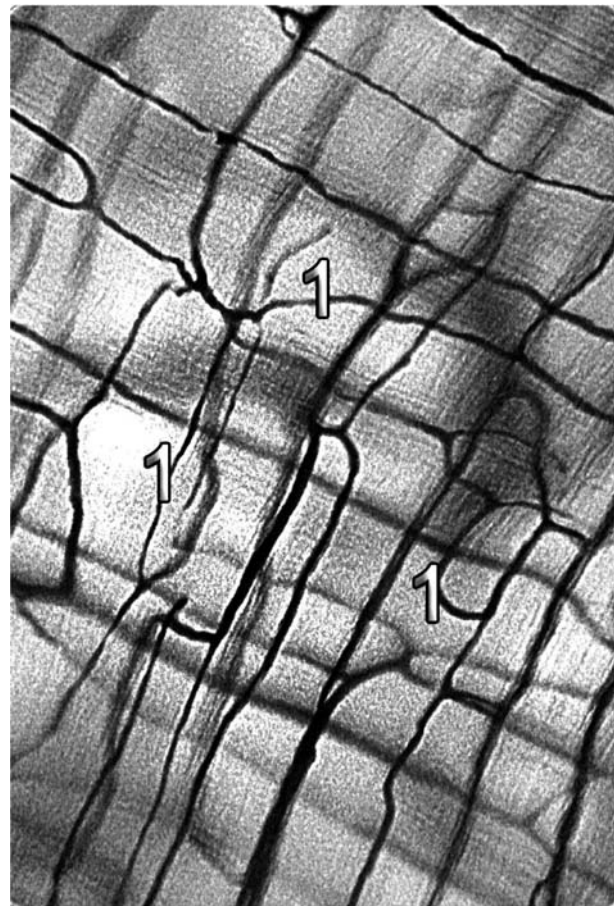
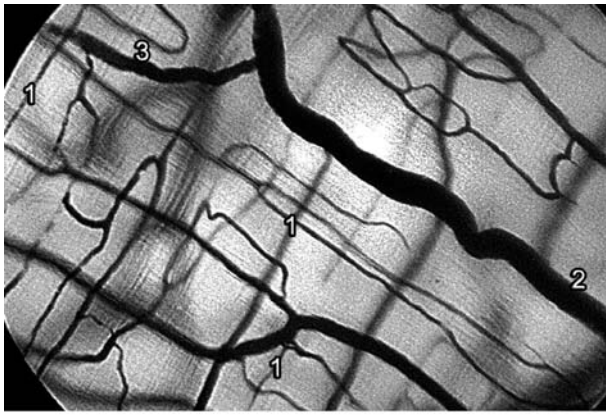


Рис. 4. Посмертна ін'єкція гемомікроциркуляторного русла дванадцятипалої кишки щурів (тушню) наприкінці другого тижня перебігу цукрового діабету. 1 – капіляр

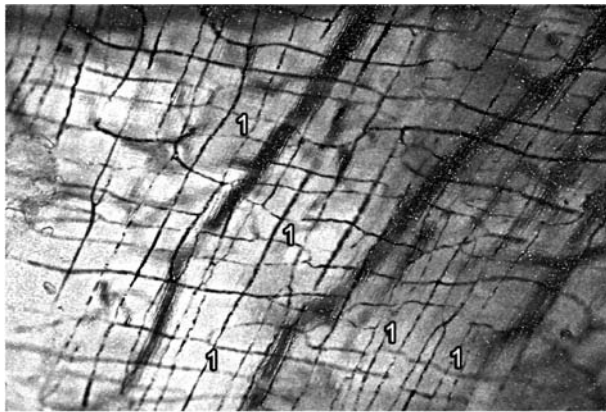
Передні і задні прямі артерії, які відходять від артеріальних дуг візуально не мають змін наприкінці другого тижня перебігу цукрового діабету. Ми не спостерігали порушень в напрямку їхнього ходу, звивистості та діаметрального перепаді. Встановлено, що в товщі м'язової та підслизової оболонок виявляються артеріоли та венули з легко зміненим напрямком ходу. Артеріоли та прекапілярні артеріоли частково спазмовані.

Капіляри слизового та підслизового шарів починають набувати ознак незначної звивистості, вздовж їх ходу зустрічається нерівномірність діаметра (рис. 4).

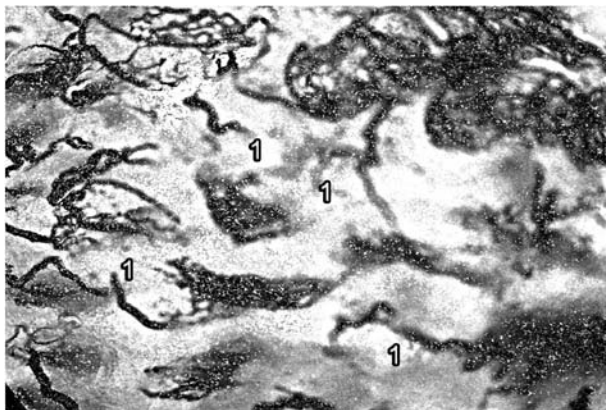
Капілярна сітка підслизового та слизового шарів дванадцятипалої кишки наприкінці другого тижня цукрового діабету, характеризується наступними морфометричними одиницями: середньостатистичний показник внутрішнього діаметра капілярів становив –  $5,69 \pm 0,063$  мкм. У слизовій оболонці нами було виявлено незначне розширення у венозній ланці, зокрема у показниках діаметрів посткапілярних венул середній діаметр яких становить –  $13,17 \pm 0,08$  мкм. Нами в процесі морфометричного підрахунку було встановлено наявність ділянок перепаду діаметральних пока-



**Рис. 5.** Посмертна ін'єкція гемомікроциркуляторного русла дванадцятипалої кишки шурів (тушшю) наприкінці другого тижня перебігу цукрового діабету. 1 – артеріола; 2 – венула; 3 – чоткоподібні випини



**Рис. 6.** Капіляри дванадцятипалої кишки шурів (тушшю) наприкінці шостого тижня перебігу цукрового діабету. 1 – капіляри



**Рис. 7.** Посмертна ін'єкція гемомікроциркуляторного русла ворсинок дванадцятипалої кишки шурів (тушшю) наприкінці шостого тижня перебігу цукрового діабету. 1 – ворсинки дванадцятипалої кишки

зників усіх ланок венозного сектору дванадцятипалої кишки шурів наприкінці другого тижня цукрового діабету.

При дослідженні ланок гемомікроциркуляторного русла слизової оболонки дванадцятипалої кишки

нами були виявлені ворсинки з початковими ознаками мозаїчних проявів порушення васкуляризації.

Наприкінці 4-го тижня перебігу стрептозоточиніндукованого експериментального інсулінозалежного цукрового діабету поведінка тварин піддослідної групи набуває ознак більшої агресивності, апетит дещо порушений. Поодинокі з'являлися ознаки агресії з подальшим проявом канібалізму до ослаблених особин експериментальної групи. На фоні загального зростання рівня глюкози крові у експериментальної групи тварин посилюється спрага і прогресує збільшення добового діурезу. Поступово починає знижуватись маса тіла. Наприкінці четвертого тижня з'являються ознаки незвичної поведінки.

Через чотири тижні розвитку експериментального стрептозото-циніндукованого цукрового діабету наростання змін й розпочиналася структурна перебудова ангіоархітекτονіки дванадцятипалої кишки шурів. Ці зміни проявлялися на просвітлених препаратах появою ділянок, що містили малу кількість судин, змінювався напрямок орієнтації судин і домінувала орієнтація вздовж вісі травної трубки. Також виявлялися судини, що були локалізовані без проявів видимого порядку. Нами були виявлені зміни, що проявлялися в порушенні контурів з формуванням (чоткоподібних) випинів, як це видно на рис. 5.

Артеріоли та венули зовнішньої та м'язової оболонки дванадцятипалої кишки без ознак особливо прогресуючих змін у порівнянні з попереднім терміном. Капіляри потрохи починають втрачати звивистий напрямок ходу і поступово набувають більш прямого напрямку залягання. Поступово наростають явища стійкого зменшення внутрішнього діаметра капіляра. Більш глибокі зміни торкаються структурних відділів венозної ланки гемомікроциркуляторного русла, вони проявляються явищами розрідження венозної сітки, що в подальшому призводить до явищ венозного застою.

Структурні компоненти ланок гемомікроциркуляторного русла ворсинок дванадцятипалої кишки наприкінці четвертого тижня перебігу експериментального цукрового діабету ідентичні показникам другого тижня.

Наприкінці 6-го тижня перебігу стрептозоточиніндукованого експериментального інсулінозалежного цукрового діабету поведінка тварин піддослідної групи набуває ознак значно більшої агресивності порівнянно з кінцем четвертого тижня. Частина тварин піддослідної групи проявляє ознаки апатії і є ослаблені. З метою попередження проявів канібалізму ослаблені особини були відсажені в інші клітки. Апетит порушений. На фоні загального зростання рівня глюкози крові в експеримента-

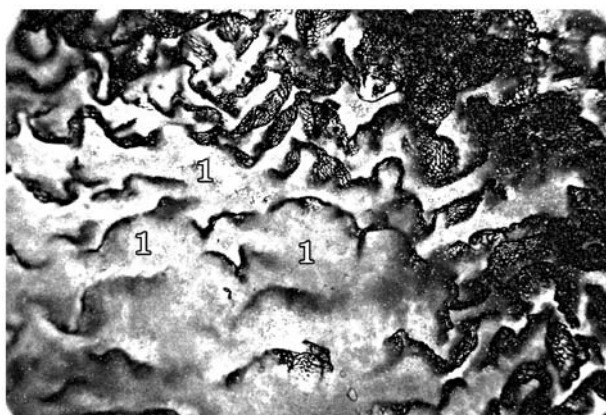
льній групі тварин посилюється спрага добовий діурез. Поступово починає знижуватися маса тіла. На основі вищевикладеного наприкінці четвертого тижня посилюється занепад.

Через шість тижнів розвитку експериментального стрептозото-циніндукованого цукрового діабету на препаратах гемомікроциркуляторного русла дванадцятипалої кишки щурів продовжували спостерігати розвиток глибоких змін та морфологічні прояви структурної перебудови ангіоархітектоніки дванадцятипалої кишки щурів протягом всього її ходу. Ці зміни проявлялися на просвітлених препаратах стійким із подальшим прогресуванням зменшення діаметрів капілярної ланки гемомікроциркуляторного русла (рис. 6).

У зв'язку з прогресуючим наростанням морфологічних змін васкуляризації дванадцятипалої кишки нами були виявлені процеси перебудови, що виникали як адаптаційні зміни в тканинах із метою пристосування до функціональних потреб органа.

Судинна сітка органа стає менш насиченою. У венозній ланці гемомікроциркуляторного русла дванадцятипалої кишки прогресивно наростають зміни, це проявляється збільшенням діаметрів венозного колектора, що підтверджується морфометричними вимірюваннями. При цих умовах кров починає відтікати за допомогою внутрішньоорганних анастомозів, протікаючим важким і набагато довшим шляхом. Це в свою чергу сприяло швидкому розвитку застійних процесів, підвищенню внутрішньосудинного та внутрішньотканиного тиску, що сприяє стимуляції порушення обмінних процесів у стінці дванадцятипалої кишки. Наростаюче розширення діаметрів венозної ланки дванадцятипалої кишки в подальшому призводить до збільшення його депо, що є пусковим механізмом загострення і поглиблення процесів застійної гіпоксії. Не беручи до уваги розвинуті на даному етапі перебігу цукрового діабету процеси компенсації, гемомікроциркуляторне русло ворсинок дванадцятипалої кишки прогресивно змінюється, що призводить до погіршення кровопостачання і розвитку трофічних змін. Кількість ворсинок збіднених мікросудинами, різко зростає (рис. 7).

Наприкінці 8-го тижня перебігу стрептозото-циніндукованого експериментального інсулінзалежного цукрового діабету поведінка тварин піддослідної групи стає менш агресивною порівняно з шостим тижнем. Апетит порушений. На фоні загального зростання рівня глюкози крові в експериментальній групі тварин зростає споживання води, яке супроводжується подальшим збільшенням добового діурезу. Різко починає знижуватися маса тіла, всі тварини з ознаками крайнього занепаду.



**Рис. 8.** Зміни артеріальної та венозної ланок ворсинок дванадцятипалої кишки щурів (тушшо) наприкінці восьмого тижня перебігу цукрового діабету. 1 – безсудинні ділянки ворсинок дванадцятипалої кишки

Зміни ланок гемомікроциркуляторного русла на ін'єкованих препаратах дванадцятипалої кишки наприкінці перебігу восьмого тижня залишаються без змін порівняно з попереднім терміном експерименту. Нами були виявлені вірогідні зміни судинного русла дванадцятипалої кишки, які проявлялися розширенням внутрішнього діаметра артеріол та прекапілярних артеріол, зменшенням внутрішнього діаметру капілярів та поступовим розширення внутрішнього діаметра посткапілярної вени (рис. 8).

### Висновки

У результаті проведеного нами контрастного посмертного дослідження ланок гемомікроциркуляторного русла дванадцятипалої кишки в нормі та на різних термінах перебігу стрептозотозиніндукованого інсулінзалежного цукрового діабету можна зробити наступні висновки:

1. Краніальна підшлунково-дванадцятипала артерія в товщі брижі дванадцятипалої кишки анастомозує з каудальною підшлунково – дванадцятипалою артерією. Дванадцятипала кишка в межах верхнього згину васкуляризується інтенсивно, а в межах інших відділів зона васкуляризації значно розширюється.

2. Судинна сітка слизової оболонки дванадцятипалої кишки є джерелом, з якого бере початок процес формування капілярної сітки ворсинок. У товщі ворсинок капілярні петлі мають полігональну форму. Діаметральний перепад капілярів ворсинок коливається в межах 5-7 мкм. Кількість капілярів, що розташовується в товщі ворсинки коливається від 4 до 8.

3. Ланки гемомікроциркуляторного русла підслизової дванадцятипалої кишки анастомозують з гемомікроциркуляторним руслом м'язової оболонки. У товщі м'язового шару розташовуються судинні сітки (в товщі колового шару, судинна



сітка, що знаходиться на межі двох м'язових шарів та судинна сітка в товщі поздовжнього шару).

4. Гемомікроциркуляторне русло адвентиційної оболонки дванадцятипалої кишки, артеріоли якого беруть участь у формуванні широкопетлистої сплетення петлі мають форму багатокутників, всередині них локалізуються звивини покручених та прямих капілярів.

5. Під час перебігу інсулінзалежного експериментального стрептозото-циніндукованого цукрового діабету з'являються та поступово прогресують зміни у всіх ланках гемомікроциркуляторного русла дванадцятипалої кишки шурів.

6. Наприкінці перебігу другого та четвертого тижнів експериментального інсулінзалежного стрептозотоциніндукованого цукрового діабету з'являються зміни напрямку ходу артеріоли та венули в товщі м'язової та підслизової оболонок. Атеріоли та прекапілярні артеріоли частково спазмовані. Капіляри слизового та підслизового шарів починають набувати ознак незначної звивистості, впродовж їх ходу зустрічається нерівномірність діаметра. При дослідженні ланок гемомікроциркуляторного русла слизової оболонки дванадцятипалої кишки нами були виявлені ворсинки з початковими ознаками мозаїчних проявів порушення васкуляризації.

7. Поступово наростають явища стійкого зменшення внутрішнього діаметра капіляра. Більш глибокі зміни торкаються структурних відділів венозної ланки гемомікроциркуляторного русла, вони проявляються явищами розрідження венозної сітки, що в подальшому призводить до явищ венозного застою.

8. Упродовж експерименту наприкінці шостого та восьмого тижнів відбуваються процеси прогресування з утворенням більш глибоких змін. У зв'язку з прогресуючим наростанням морфологічних змін васкуляризації дванадцятипалої кишки нами були виявлені процеси перебудови, як наслідки адаптаційних змін у тканинах з метою пристосування до функціональних потреб органа.

9. Виявлені вірогідні зміни судинного русла дванадцятипалої кишки, які проявлялися розширенням внутрішнього діаметру артеріол та метаартеріол, зменшенням внутрішнього діаметра капілярів та поступовим розширенням внутрішнього діаметра посткапілярної венули.

### Перспективи подальших досліджень

Вивчення морфологічної організації ланок гемомікроциркуляторного русла дванадцятипалої кишки в нормі та на різних термінах перебігу експериментального інсулінзалежного стрептозотоциніндукованого цукрового діабету дає нам

можливість прослідкувати динаміку змін у тканинах дванадцятипалої кишки.

**Література.** 1. *Абілаев Ж.* Некоторые вопросы состояния микроциркуляции у больных сахарным диабетом / Ж. Абілаев, Г. А. Голубятникова // Патология эндокринной системы: сб. НИИ краев. патологии. – Алма – Ата, 1980. – Т.41. – С. 39 – 44. 2. *Вернигородський В. С.* Морфологічні зміни серцево-судинної системи при цукровому діабеті / В.С.Вернигородський, В.В. Біктіміров, С.В. Вернигородський // Вісник морфології. – 2000. – № 2. – С. 348-349. 3. *Вернигородський В. С.* Эндотелиальная дисфункция при сахарном диабете / В. С. Вернигородский // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2004. – Т.8, № 1. – С. 86-87. 4. *Грачева О. А.* Поражение периферических сосудов у больных сахарным диабетом / О. А. Грачева, О. И. Смирнова, Е. М. Косенко // Кремлев. медицина. Клинический вестник. – 2003. – №1. – С.36-40. 5. *Гладких А. И.* Экспериментальные подходы к изучению сахарного диабета 2 типа: (обзор литературы и собственные результаты) / А. И. Гладких // Проблемы эндокринной патологии. – 2008. – №4. – С. 99-106. 6. *Гладка Л. Ю.* Стан периферійної гемодинаміки у дітей і підлітків, хворих на цукровий діабет 1-го типу / Л. Ю. Гладка, Т. І. Коротич, В. В. Довгодько // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2007. – № 2. – С. 13–15. 7. *Дисфункция эндотелия в развитии сосудистых осложнений сахарного диабета / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, Т. В. Кочемасова [и др.] // Рос. физиол. ж. – 2001. – Т. 87, № 8. – С. 1073-1084.*

### МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА УЧАСТКОВ ГЕМОМИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ В НОРМЕ И В РАЗНЫЕ ПЕРИОДЫ СТРЕПТОЗОТОЦИН-ИНДУЦИРОВАННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

*Р. М. Онисько*

**Резюме.** У представленной работе освещен вопрос строения участков гемомикроциркуляторного русла двенадцатиперстной кишки крыс в норме с последующим проведением сравнительного анализа полученных данных при патологии на разных периодах стрептозотоцин-индуцированного сахарного диабета, полученным методом контрастной посмертной вазографии с предыдущим проведением контрастирования исследуемого участка.

**Ключевые слова:** гемомикроциркуляция, двенадцатиперстная кишка, крысы, стрептозотоцин-индуцированный диабет.

### MORPHOFUNCTIONAL CHARACTERISTIC OF ISOLATED SEGMENTS OF HAEMOMICROCIRCULATORY BED OF THE DUODENUM IN HEALTH AT DIFFERENT STAGES OF STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETES MELLITUS COURSE

*Р. М. Онисько*

**Abstract.** The paper submitted by the author ascertains the question of the structure of isolated segments of rat duodenal haemomicrocirculatory bed in health with the subsequent comparative analysis data in disease at different stages of streptozotocin-induced diabetes mellitus obtained by means of the method of contrast postmortum vasography with a prior carrying out of a contrast study of the segment under research.

**Key words:** haemomicrocirculation, duodenum, rats, streptozotocin-induced diabetes

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

*Clin. and experim. pathol. - 2010. - Vol.9, №2 (32). - P.64-69.*

*Надійшла до редакції 25.05.2010*

*Рецензент – проф. Б. Г. Макара*

*© Р. М. Онисько, 2010*

УДК 576.371:612.397:611.36.013:57.085.23

Ю. О. Петренко<sup>1</sup>  
Р. В. Салютін<sup>2</sup>  
Д. Б. Домбровський<sup>2</sup>  
О. Ю. Петренко<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> - Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, Харків

<sup>2</sup> - Інститут хірургії і трансплантології ім. О.О.Шалімова АМН України, Київ

<sup>3</sup> - ГП МНЦ кріобіології і кріомедицини НАН, АМН і МОЗ України, Харків

## ФОРМУВАННЯ КАПІЛЯРОПОДІБНИХ СТРУКТУР У ПРОЦЕСІ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОГО ДИФЕРЕНЦІЮВАННЯ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН ФЕТАЛЬНОЇ ПЕЧІНКИ ЛЮДИНИ

**Ключові слова:** стромальні клітини, фетальна печінка, ендотеліальне диференціювання.

**Резюме.** Була досліджена можливість та особливості формування капіляроподібних структур при ендотеліальному диференціюванні стовбурових клітин фетальної печінки *in vitro*.

В умовах культивування, направлено на селективну експансію, стовбурові клітини фетальної печінки демонстрували клоногенне зростання і утворювали однорідні моношари фібробластоподібних клітин. Після експансії стромальні клітини фетальної печінки культивували в середовищах, що індують ендотеліальне диференціювання. В ході культивування клітини, демонстрували зміну морфології і утворювали капіляроподібні структури.

### Вступ

Проблема лікування хворих з облітеруючими та оклюзійними ураженнями дистального (термінального) артеріального русла є однією з складних та невіршених проблем сучасної судинної хірургії. Неefективність або неможливість виконання операцій «прямої» реваскуляризації на ураженому дистальному артеріальному сегменті обумовлює розробку нових та удосконалення існуючих методів «непрямої» реваскуляризації [1,2].

У науковій літературі широко обговорюється ефективність застосування методів терапевтичного ангіогенезу для лікування цієї тяжкої категорії хворих. На сьогодні використовують різні методи стимуляції процесів ангіогенезу, в тому числі за рахунок трансплантації стовбурових клітин кісткового мозку [3].

Однак клінічне використання кісткового мозку як джерела мезенхімальних стовбурових клітин проблематичне, оскільки процедура його отримання достатньо складна, і в результаті вдається зібрати малу кількість клітин [4].

Більш високі потенції до стимуляції процесів ангіогенезу мають стромальні стовбурові клітини жирової тканини та мультипотентні стовбурові клітини фетальної печінки (СКФП) 6-8 тижнів гестації, які експресують CD 34+, CD 38-, CD 45Ra<sup>low</sup>, CD 71<sup>low</sup>, обумовлюючи як високий потенціал трансдиференціювання до ангіобластів та ендотеліоцитів – основної складової капіляру так і теоретичне підґрунтя щодо застосування з метою стимуляції ангіогенезу за умов ішемії клітинних культур ембріонального походження [5].

При цьому характерним морфо-функціональним показником ефективності ендотеліального диференціювання є здатність ендотеліальних клітин-попе-

редників утворювати капіляроподібні структури на екстраклітинному матриксі в культурі.

Так як в деяких попередніх наукових роботах нами були висвітлені особливості диференціювання стромальних клітин жирової тканини, то метою подальшого експерименту було дослідити можливість та особливості формування капіляроподібних структур при ендотеліальному диференціюванні стовбурових клітин фетальної печінки *in vitro*.

### Матеріал і методи

Експерименти проводили згідно нормам біомедичної етики. Фетальну печінку абортівних ембріонів 6-8 тижнів гестації дезагрегували з використанням неферментативного методу [6], модифікованого для малих об'ємів, після чого, отриману суспензію клітин фільтрували.

Отримані клітини культивували в живильному середовищі альфа-МЕМ, що була доповнена ембріональною сироваткою великої рогатої худоби (ЕС), 2 мМ L-глутаміну, 50 ед/мл пеніциліну і 50 мг/мл стрептоміцину при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> і більше 90% вологості. Заміну живильного середовища проводили через 24 год. Клітини культивували протягом трьох-чотирьох пасажів із зміною середовища 2 рази на тиждень.

Імунофенотипічний аналіз субкультури проводили на 4 пасажі. Для цього суспензію культивованих клітин трипсінізували за стандартною методикою, забарвлювали моноклональними антитілами CD29-PE, CD45-PE, CD105-FITC (Serotec), CD34 Class II-FITC, CD38-RPE (DAKO, Голландія), CD44-FITC, CD73-PE (BD Biosciences) згідно інструкціям виробників, двічі відмивали центрифугуванням при 200g протягом 10 хв в ро-



зчині Хенкса і аналізували на проточному цитометрі FACS Calibur (BD Biosciences, США).

Ендотеліальне диференціювання проводили при моношаровому культивуванні клітинної субкультури, взятої на 4-му пасажі, в середовищі EGM-2 (Endothelial Growth Medium – 2, Lonza, Бельгія) протягом 14 днів (рис. 1).

Здатність культивованих клітин утворювати капілярноподібні структури оцінювали на 7 і 14 добу культивування в індукуючому середовищі (рис. 1) із використанням екстраклітинного матриксу Матригель (BD Biosciences, UK). Для цього заздалегідь охолоджений Матригель вносили по 100 мкл в 96-лунковий планшет і залишали на 30-40 хвилин при 37°C. Потім на поверхню матриксу наносили 100 мкл суспензії клітин в концентрації 105 клітин/мл і культивували протягом 24 год в середовищі EGM-2.

Аналіз проводили під світловим інвертованим мікроскопом Сеті (Бельгія).

### Обговорення результатів дослідження

Свіжовиділені суспензії стромальних клітин фетальної печінки були гетерогенними і містили домішок гемопоетичних клітин, які елімінувалися в ході субкультивування.

У процесі культивування в середовищах, що забезпечують експансію стромальних клітин, гетерогенність вихідної суспензії знижувалася, і після 3-4 пасажів культури були представлені практично гомогенною популяцією фібробластоподібних клітин.

Досягаючи конфлуентного моношару клітини набували переважно веретеноподібної форми, що характерна для фібробластів, з формуванням типових клітинних «потоків».

Відомо, що одним із основних критеріїв імунофенотипічної оцінки клітинного складу є експресія специфічних поверхневих маркерів.

Фібробластоподібні клітини фетальної печінки людини протягом 4 пасажів характеризувалися наступним імунофенотипом: CD29+, CD44+, CD73+, CD105+ (рис. 2). У той же час, не спостерігалася експресія гемопоетичних маркерів CD34-, CD45- (дані не представлені).

Таким чином, серія послідовних етапів очищення первинної суспензії клітин фетальної печінки у поєднанні з культивуванням в адекватних для стромальних клітин умовах дозволяє отримати морфологічно практично однорідні культури, що характеризуються високим вмістом клітин з імуно-

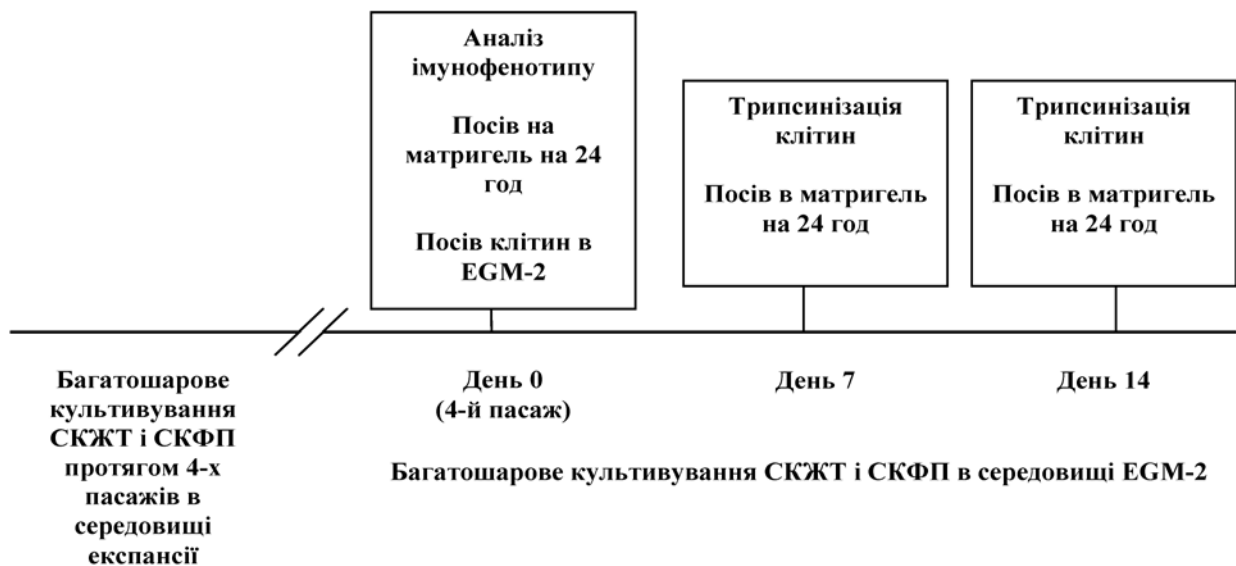


Рис. 1. Схема проведення експериментів.

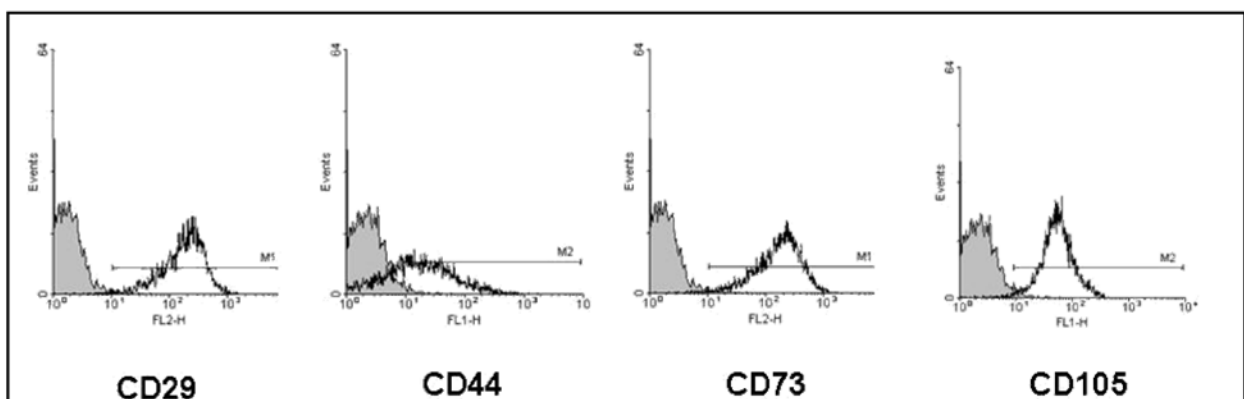


Рис. 2. Результати проточної цитофлуориметрії стромальних клітин фетальної печінки людини.

фенотипом мезенхімальних стовбурових клітин (МСК).

Функціональною ознакою вступу МСК в ендотеліальне диференціювання вважають здібність до утворення капілярноподібних структур при культивуванні на Матрігелі – матриксі базальних мембран, екстрагованим із саркоми миші і запропонованого рядом авторів для оцінки ендотеліального потенціалу МСК [6, 7, 8, 9, 10].

Розташування на 24 год в Матрігелі клітини фетальної печінки, після проведення 4 пасажів моношарового культивування в середовищі експансії, дозволило спостерігати наступну картину: при культивуванні СКФП людини клітинні елементи зберігали округлу форму і не проявляли здібності до утворення сферичних структур.

Проте, клітини, ймовірно, за рахунок міграції, утворювали структури типу ланцюжків і нещільно упакованих скупчень (рис. 3). Поодинокі клітинні елементи демонстрували тенденцію до набуття веретеноподібної форми.

Окрім того, в приведених умовах стромальні клітини, виділені з фетальної печінки формували клітинні агрегати, з яких витягувалися короткі капілярноподібні відростки. У подальшому виконували пасаж МСК з фетальної печінки, з переводом їх в середовище EGM-2 і утриманням у даних умовах протягом 7 діб зі зміною середовища кожні 3 дні.

Щільний моношар, що утворився, складався з малозмінених фібробластоподібних клітин. Після трипсинізації цього моношару частину клітин переносили на Матрігелі, а останні пересівали на пластик у середовищі EGM-2 для подальшого культивування (рис. 1).

У результаті, СКФП, що знаходилися в моношарі 7 діб під дією індукуючого середовища, протягом 24 годин культивування в Матрігелі, адгезувалися та утворювали клітинні агрегати, з яких вишиковувалися капілярноподібні структури невеликої довжини (рис. 4). Видно, СКФП витягувалися, з'єднувалися між собою і формували гіллясті утворення, що нагадують капілярну мережу. Проте не всі клітини витягувалися – частина з них залишалася в округлому стані.

Через 14 діб моношарового культивування в ендотеліальному середовищі стромальні клітини формували типовий щільний моношар фібробластоподібних клітин. Після трипсинізації, 105 клітин/мл розташовували в Матрігелі на 24 години. При цьому спостерігали вибудовування клітинних елементів у сітчасту структуру (рис. 5). Клітинні елементи були орієнтовані в просторі Матрігелю у вигляді клітинних тяжів і рихлих скупчень (вузлів), характерних для капілярноподібних структур, що отримані *in vitro* [6,7,8,9,10].

У товщі Матрігелю спостерігалася певна кількість вільних, не включених в об'ємну структуру, клітин.



Рис. 3. Морфологія СКФП 4-го пасажу після 24 годин культивування в Матрігелі (збільшення X100).



Рис. 4. Формування капілярноподібних структур СКФП в Матрігелі після 7 діб культивування в середовищі EGM-2 (збільшення X100).



Рис. 5. Формування капілярноподібних структур СКФП в Матрігелі після 14 діб культивування в середовищі EGM-2 (збільшення X100).

У раніш виконаних роботах експериментальних роботах, було показано, що СКФП людини володіють здатністю до колонієутворення, а також наявністю адипогенного і остеогенного диференційовочного потенціалу [11]. Результати даного експериментального дослідження свідчать про

здатність стромальних клітин, що виділені з фетальної печінки, утворювати капілярноподібні структури на різних етапах направленої *in vitro* диференціювання, при культивуванні в позаклітинному матриксі.

Показано, що не індуковані СКФП 4-го пасажу, володіли слабкою здатністю утворювати капілярноподібні структури, що вочевидь пов'язано з недостатнім часом перебування клітин в середовищі індукції (24 години). Позаклітинний матрикс не лише сприяє адгезії, міграції і проліферації ендотеліальних клітин, але також забезпечує необхідні умови для формування капілярного морфогенезу, його стабільності і дозрівання [12].

Крім того, ці дані підтверджують відсутність в досліджуваній суспензії диференційованих ендотеліальних клітин.

### Висновки

Таким чином, стромальні клітини фетальної печінки людини мають значний потенціал до формування капілярноподібних структур *in vitro* у відповідь на чинники, що індують ендотеліальне диференціювання.

Доведено, що не індуковані клітини 4-го пасажу володіють надзвичайно низькою капіляротворюючою здатністю. Індукція клітин в ендотеліальному напрямку протягом 14 діб призводить до вибудовування клітинних елементів в сітчасту тривимірну структуру в товщі Матрігелю, що свідчить про наявність у клітин ендотеліальних властивостей.

Наведені дані свідчать про здатність стромальних клітин фетальної печінки людини вступати в ендотеліальне диференціювання і перспективність їх використання в регенеративній медицині для лікування хворих на серцево-судинну патологію.

### Перспективи подальших досліджень

Перспективним є подальше вивчення можливостей стромальних клітин фетальної печінки вступати в ендотеліальне диференціювання.

**Література.** 1. *Albers M.* Meta-analysis of popliteal-to-distal vein bypass grafts for critical ischemia / [M. Albers, M. Romiti, F.C. Brochado-Neto et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2006. - Vol. 43. №3. – P.498-503. 2. *Laiassy J.P.* Pernes J.M. Imaging of the lower limb arteries: when, how and why? / [J.P. Laiassy J.M. Pernes] // *J. Radiol.* – 2004. – Vol. 85. – P.845-850. 3. *Delp M.D.* Structural and functional remodeling of skeletal muscle microvasculature is induced by simulated microgravity / [M.D. Delp, P.N. Collieran, M.K. Wilkerson et al.] // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2005. - Vol. 5№4 - P.278-299. 4. *Stenderup K.* Aging is associated with decreased maximal life span and accelerated senescence of bone marrow stromal cells / K. Stenderup, J. Justesen, C. Clausen, M. Kassem // *Bone.* – 2003. – Vol. 33. – P. 919-926. 5. *Кухарчук А.І.* Стволовые клетки: эксперимент, теория, клиника. Эмбриональные, мезенхимальные, нейральные и гемопоэтические стволовые клетки / А.І. Кухарчук, В.В. Радченко, В.М. Сирман. – Черновцы: Золоті литаври, 2004. - 505с. 6. *Oswald J.* Mesenchymal stem cells can be differentiated into endothelial cells *in vitro* / [J. Oswald, S. Boxberger, B. Jorgensen et al.] // *Stem cells.* – 2004. - Vol. 22. - P. 377-384. 7. *Cao Y.* Human adipose tissue-derived stem cells differentiate into endothelial cells *in vitro* and improve postnatal

neovascularization *in vivo* / [Y. Cao, Z. Sun, L. Liao et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2005. – Vol. 332. - P. 370–379. 8. *Chen M.Y.* Endothelial differentiation of Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells in comparison with bone marrow-derived mesenchymal stem cells / [M.Y. Chen, P.C. Lie, Z.L. Li et al.] // *Experimental Hematology* 2009. – Vol. 37. – P. 629–640. 9. *Liu J.W.* Characterization of endothelial cells derived from human mesenchymal stem cells / [J.W. Liu, S. Dunoyer-Geindre, V. Serre-Beinier] // *Journal of thrombosis and haemostasis.* – 2007. - Vol. 5. – P. 826-834. 10. *Rouwkema J.* The use of endothelial progenitor cells for prevascularized bone tissue engineering / [J. Rouwkema, P.E. Westerweel, J. de Boer] // *Tissue engineering. Part A.* - 2009. - Vol 15. – P. 247-259. 11. *Davis G.E.* Endothelial extracellular matrix: biosynthesis, remodeling, and functions during vascular morphogenesis and neovessel stabilization / G.E. Davis, D.R. Senger // *Circ. Res.* – 2005. – Vol. 97. – P. 1093-1105. 12. *Скоробогатова Н.Г.* Остеогенные и адипогенные свойства фибробластоподобных клеток-предшественников фетальной печени человека / Н.Г. Скоробогатова, Н.А. Волкова, А.Ю. Петренко - *Цитология.* – 2008. – Том 50, №4. – С. 317-322.

### ФОРМИРОВАНИЕ КАПИЛЛЯРОПОДОБНЫХ СТРУКТУР В ПРОЦЕССЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИФЕРЕНЦИРОВКИ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ФЕТАЛЬНОЙ ПЕЧЕНИ ЧЕЛОВЕКА.

*Ю. О. Петренко, Р. В. Салютин,  
Д. Б. Домбровский, О. Ю. Петренко*

**Резюме.** Была изучена возможность и особенности формирования капиллярноподобных структур при эндотелиальной дифференцировке стволовых клеток фетальной печени *in vitro*. В условиях культивации, направленной на селективную экспансию, стволовые клетки фетальной печени демонстрировали колониальное разрастание и образовывали однородный монослой фибробластоподобных клеток. После экспансии стволовые клетки фетальной печени культивировали в средах, которые индуцируют эндотелиальную дифференцировку. В ходе культивации клетки демонстрировали смену морфологии и образовывали капиллярноподобные структуры.

**Ключевые слова:** стромальные клетки, фетальная печень, эндотелиальная дифференцировка.

### FORMING OF CAPILLARY STRUCTURES IN THE PROCESS OF ENDOTHELIAL DIFFERENTIATION OF STEM CELLS OF FETAL LIVER.

*Yu. O. Petrenko, D. B. Dombrovsky,  
R. V. Salyutin, O. Yu. Petrenko*

**Abstract.** The possibility and features of forming of capillary structures at the endothelial differentiation of stem cells of fetal liver of *in vitro* was investigated. In the conditions of cultivating, directed on selective expansion, the stem cells of fetal liver demonstrated clonogenic excretion and formed homogeneous monolayer of fibroblast cells. After expansion the stem cells of fetal liver were cultivated in environments which induce an endothelial differentiation. During cultivating cells demonstrated changing morphologists and formed capillary structures.

**Key words:** stromal cells, fetal liver, endothelial differentiation.

**Institute problems of cryobiology and cryomedicine NAS of Ukraine (Kharkiv)**

**Institute of surgery and transplantology name O.O. Shalimov AMS Ukraine (Kyiv)**

**GP MNTS cryobiology and cryomedicine NAS, AMS and MOH of Ukraine (Kharkiv)**

*Clin. and experim. pathol.* - 2010. - Vol.9, №2 (32). - P.70-73.

Надійшла до редакції 25.05.2010

Рецензент – доц. І. Ф. Курченко

© Ю. О. Петренко, Р. В. Салютин, Д. Б. Домбровский, О. Ю. Петренко, 2010

УДК 615. 246. 2 – 019

А. Є. Петрюк<sup>1</sup>  
А. Г. Волощук<sup>2</sup>  
Є. П. Пастушенко  
М. В. Юрійчук<sup>3</sup>

## СОРБЦІЙНІ ВЛАСТИВОСТІ БАЗАЛЬТОВОГО ТУФУ ТА МОЖЛИВОСТІ ЙОГО ЗАСТОСУВАННЯ В МЕДИЦИНІ

<sup>1</sup> - Буковинський державний медичний університет

<sup>2</sup> - Чернівецький національний університет імені Ю. Федьковича

<sup>3</sup> - ТОВ «Роксолана-ЮМВ», м. Чернівці

**Ключові слова:** сорбційні властивості, базальтовий туф, застосування в медицині.

**Резюме.** Виконана робота по вивченню фізико-хімічних властивостей базальтового туфу свідчить, що він володіє іонообмінними властивостями і здатний сорбувати різні за природою речовини. Це дозволяє прогнозувати використання його в медицині як ентеросорбент та основи для іммобілізації ферментів і ліків і як матрицю для локалізації некондиційних фармацевтичних препаратів.

### Вступ

Антропогенний вплив на середовище проживання викликає значне погіршення якості атмосферного повітря і питної води, забруднення ґрунтів і харчових продуктів хімічними речовинами, а це призвело до зростання захворюваності населення Землі. За останнє десятиліття зросла кількість захворювань, зумовлених ураженнями органів дихання, онкологічними та серцево-судинними хворобами тощо [8].

Значне погіршення довкілля висуває на порядок денний медико-соціальні питання охорони внутрішнього середовища людини шляхом виведення з організму шкідливих речовин. Головним завданням таких методів, відомих як еферентні, є детоксикація організму, яка базується на процесах адсорбції та іонного обміну в системі «препарат – біологічне середовище». Основою детоксикаційних лікарських засобів (ентеросорбентів) є вуглецеві матеріали та мінеральні речовини [5].

### Мета дослідження

Вивчити сорбційну здатність базальтового туфу на предмет можливості його використання в медицині як ентеросорбента.

### Матеріал і методи

Для встановлення хімічного складу базальтового туфу залучали різні методи аналізу, при цьому макрокомпоненти (Si, Al, Fe, Ca і Mg) визначали методами гравіметричного і титриметричного аналізів, Na і K – методом фотометрії полум'я, а вміст мікрокомпонентів (Zn, Cu, Co, Mo, As, Cd, Pb) – методом атомно-абсорбційної спектроскопії [7] на спектрофотометрі КАС 151-М1.

Термічну обробку зразків базальтового туфу проводили в атмосфері повітря при температурах

105, 250, 500, 750 і 1000 °С, протягом 4 годин. Питому поверхню дисперсного базальтового туфу ( $d=80-120$  мкм) визначали методом теплової десорбції азоту (метод БЕТ) [4].

Процеси декатіонування, іонного обміну та сорбції в системах «базальтовий туф – водне середовище» досліджували у статичному режимі за загально- прийнятими методиками, використовуючи дисперсні зразки при масово-об'ємному співвідношенні фаз 1:100. Тривалість гетерогенного контакту – 24 години при періодичному перемішуванні.

Дослідження параметрів гострої токсичності проводили на нелінійних білих щурах із масою тіла 200-210 г. До початку експериментів тварин витримували на 10-денному карантині в стандартних пластмасових клітках по 6 особин при зерновому годуванні і вільному доступі до поїлки з водою. Дози базальтового туфу, який вводили піддослідним щурам, у вигляді водної суспензії, внутрішньошлунково за допомогою зонду, становили 20000-25000 мг/кг маси тіла. Протягом 10 днів за тваринами вели спостереження. Розрахунок середньосмертельних доз проводили за методом Кербера.

### Обговорення результатів дослідження

У роботі [10, табл. 1] проведено порівняльне дослідження адсорбційних властивостей найбільш поширених природних алюмосилікатів.

Як адсорбати використовувався широкий спектр маркерних речовин (сечовина, фенол, метиленовий синій, ціанокобаламін та желатина). На підставі отриманих результатів автори роблять висновок про те, що кращими адсорбційними властивостями володіють каоліни, бентоніти та

Мінераловмісні лікарські засоби

№ п/п	Препарат	Якісний фазовий склад	Галузь застосування
1.	Альмагель	$Al(OH)_3, Mg(OH)_2$	Лікування підвищеної кислотності при захворюваннях шлунка, гострого та хронічного гастриту, виразкової хвороби шлунка
2.	Ультарасорб	Природний мінерал полигорскіт ( $SiO_2, Al_2O_3, Fe_2O_3, MgO, CaO$ ) та активоване вугілля	Лікування інтоксикацій, зумовлених ендогенними та екологічно залежними захворюваннями, професійних захворювань, що супроводжуються ризиком отруєння радіонуклідами та важкими металами
3.	Ентеросорбент СУМС-1	$Al_2O_3$ покритий вуглецевою плівкою	Детоксикація організму при гострих і хронічних отруєннях, алкогольному абстинентному синдромі, лікування ниркової і печінкової недостатності та алергійних захворюваннях
4.	Полісорб МП	Висодисперсний $SiO_2$	Лікування дизентерії, харчових отруєнь, алергії, цукрового діабету та атеросклерозу
5.	Силікс	Аморфний $SiO_2$	Ліквідація і профілактика шлунково-кишкових інфекцій, вірусних гепатитів. Знезараження і очищення питної води
6.	Клімонт	Цеолітизований туф ( $SiO_2, Al_2O_3, Fe_2O_3$ )	Лікування ендогенних та екзогенних інтоксикацій
7.	Алюмогель	Колоїдний $Al(OH)_3$	Стоматологія

Таблиця 2

Хімічний склад сапоніту і базальтового туфу

№ п/п	Хімічні сполуки та елементи	Масова частка, %	
		Сапоніт [13]	Базальтовий туф
1.	$SiO_2$	42,74	69,15
2.	$Al_2O_3$	10,88	8,52
3.	$Fe_2O_3$	10,78	12,33
4.	$MgO$	14,10	2,88
5.	$CaO$	1,40	2,34
6.	$K_2O$	0,66	4,80
7.	$Na_2O$	0,69	3,00
8.	$TiO_2$	0,95	2,15
9.	$MnO$	0,17	0,09
10.	$P_2O_5$	0,29	0,16
11.	$H_2O$	5,80	2,12
12.	Zn	0,0065	0,0150
13.	Cu	0,0007	0,0007
14.	Co	0,0035	0,0028
15.	Mo	0,0001	0,0004

гідрослюда черкаська, які за ефективністю наближаються до такого відомого ентеросорбента як смекта. Крім цього відзначається, що адсорбційна здатність досліджуваних мінералів залежить від фізико-хімічного стану їх поверхні, який залежить від способу хімічної обробки мінералу.

Із нових мінеральних препаратів біогенного походження є лікарський препарат «Подолін» на основі сапоніту [11]. Сапоніти – це магнієво-залізисті мінерали вулканогенного походження, які

відносяться до класу алюмосилікатів, підклас – натрієві алюмосилікати.

Нами представлені результати дослідження можливості використання в медичній практиці маловивченого природного мінералу базальтового туфу, поклади якого у надрах України оцінюються в 1 млрд. тон [3]. Базальтові туфи – це магматичні породи, до мінералогічного складу яких, за даними комплексного рентгеноструктурного та термічного аналізу [9], входить 40 % цеолітів і 60 % смектитів. Загальний гамма – фон становить, у середньому, 10 мкр/год [3].

Залежно від мінерального і хімічного складу, та відповідної обробки базальтові туфи застосовують у харчовій промисловості [15] і в сільському господарстві, як добавки до кормів та пролонгатори мінеральних добрив [10]. Володіючи елементами цеолітної структури, базальтові туфи є потенційними матеріалами для очищення природних і стічних вод [13].

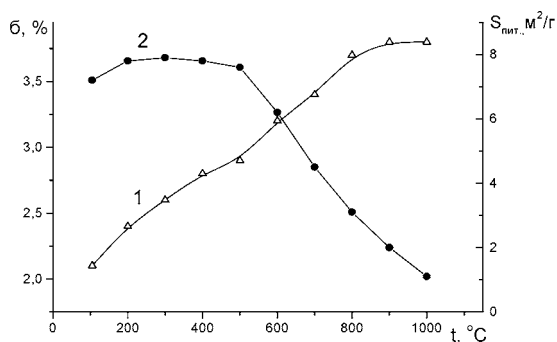
Результати хімічного аналізу досліджуваного туфу наведені в табл. 2, в порівнянні з даними [11].

Узагальнення результатів аналізу (табл. 2) показує, що крім макрокомпонентів (Si, Al, Fe,) базальтові туфи містять біогенні елементи (Mg, Ca, Na, K, Mn), а також у незначних кількостях мікроелементи (Zn, Co, Cu, Mo). Токсичних елементів (As, Cd, Pb) не виявлено.

Сапоніти і базальтові туфи дуже близькі за хімічним складом, що дозволяє прогнозувати поді-

бність їх фізико-хімічних і фармакологічних властивостей. Автори розглядають сапоніт [11] як ендогенне джерело мікроелементів і потенційний ентеросорбент, а також як носій саногенитичних можливостей при лікуванні цукрового діабету та виразки шлунка.

Відомо [2], що термічна обробка природних мінералів суттєво впливає на їх структуру та фазовий склад, що в кінцевому результаті відображається на адсорбційних та каталітичних властивостях. Враховуючи вищесказане, нами була виконана серія експериментів по дослідженню впливу термічної обробки на фізико-хімічні властивості зразків базальтового туфу. Результати, які відображають вплив температури прожарювання на коефіцієнт втрати маси і величину питомої поверхні дисперсних зразків туфу, представлені на рис. 1.



**Рис. 1.** Вплив температури прожарювання зразків базальтового туфу на коефіцієнт втрати маси (кр. 1) і величину питомої поверхні (кр. 2)

З експериментальних даних видно (рис. 1, кр. 1), що із підвищенням температури прожарювання коефіцієнт втрати маси ( $\alpha$ ) зростає. При цьому його величина змінюється в межах від 2,12 до 3,62 %. Така незначна втрата маси свідчить про те, що до складу природного базальтового туфу не входять сполуки, які б розкладалися в даному інтервалі температур, а втрата маси, ймовірно, зумовлена виділенням гігроскопічної та кристалізаційної води.

Хімічний аналіз зразків туфу, прожарених при 1000°C, виявляє підвищення вмісту всіх елементів, що визначаються. Дане підвищення коливається в межах 3,4 – 3,8 %, що практично, співпадає з зна-

ченням коефіцієнта втрати маси базальтового туфу при його прожарюванні (рис. 1). Таким чином, результати аналізу підтверджують зроблений нами вище висновок про те, що втрата маси туфу при прожарюванні, зумовлена виділенням води.

Виміри питомої поверхні ( $S_{\text{пит}}$ ) показали, що термічна обробка дисперсних зразків базальтового туфу в інтервалі температур 105 – 1000°C викликає певні зміни питомої поверхні (рис. 1, кр. 2).

Так, підвищення питомої поверхні для зразків, які піддавалися термічній обробці в інтервалі температур 105-500°C, може бути пов'язане із виділенням кристалізаційної води і збільшенням мікропористості базальтового туфу. Зменшення питомої поверхні, для зразків прожарених при температурах вище 500°C, є характерним для дисперсних матеріалів і пов'язане із процесами агломерації.

У табл. 3 наведені експериментальні дані, які відображають результати хімічного вимивання (декатіонування) деяких елементів із базальтового туфу 0,1 н. розчином HCl (рН 1,0).

**Таблиця 3**

**Концентрація іонів у розчині хлоридної кислоти (співвідношення Т: Р=1:100, тривалість 24 год, температура 37°C)**

Катіон	Mg <sup>2+</sup>	Fe <sup>2+</sup>	Ca <sup>2+</sup>	Zn <sup>2+</sup>	Mn <sup>2+</sup>	Cu <sup>2+</sup>	Co <sup>2+</sup>
Концентрація, мг/дм <sup>3</sup>	262,00	95,42	65,95	0,75	0,70	0,59	0,24

Порівняння даних представлених в таблицях 2 і 3 показує, що між вмістом елементів у базальтовому туфі та концентрацією їх катіонів у розчині HCl існує пряма залежність. Виключенням є Ферум і Магній, оскільки ступінь вимивання останнього в 2,75 раза перевищує ступінь вимивання Феруму, хоча вміст Магнію в базальтовому туфі значно нижчий ніж вміст Феруму. Ця обставина свідчить про те, що Ферум у базальтовому туфі знаходиться у вигляді різних хімічних сполук.

Мінерали цеолітної структури володіють іонообмінними властивостями [2]. Наші дослідження показали, що базальтовий туф також проявляє іонообмінні властивості. Було встановлено, що при контакті туфу з питною водою, остання збагачується біоактивними елементами (табл. 4).

**Таблиця 4**

**Результати іонного обміну в системі «базальтовий туф - питна вода» (співвідношення Т: Р=1:100, тривалість 24 год, температура 37°C)**

Об'єкт аналізу	Концентрація, мг/дм <sup>3</sup>						
	Ферум	Цинк	Манган	Кальцій	Натрій	Калій	Магній
Вихідна питна вода	0,145	0,001	0,007	82,2	12,12	7,14	8,70
Питна вода після контакту з туфом	0,410	0,003	0,012	84,1	12,07	8,53	7,06

Таблиця 5

Вплив концентрації барвника і температури попереднього прожарювання базальтового туфу на його сорбційні характеристики (співвідношення  $T:P=1:100$ , тривалість сорбції 3 год)

Концентрація барвника, моль/дм <sup>3</sup>	Температура прожарювання				$\Gamma_{250}/\Gamma_{750}$
	250°C		750°C		
	а%	$\Gamma$ (мг/г)	а%	$\Gamma$ (мг/г)	
$1,07 \cdot 10^{-4}$	94,00	3,76	23,00	0,92	4,10
$2,14 \cdot 10^{-4}$	68,50	5,48	17,10	1,37	4,00
$3,21 \cdot 10^{-4}$	64,40	7,72	14,60	1,75	4,40
$4,28 \cdot 10^{-4}$	49,50	7,92	11,60	1,86	4,30

У результаті іонного обміну (табл. 4), в питній воді підвищуються концентрації Феруму на 182%, Цинку на 200%, Мангану на 71%, Калію на 19%. Зниження концентрації Натрію і Магнію, ймовірно, зумовлене сорбцією іонів  $\text{Na}^+$  та  $\text{Mg}^{2+}$  базальтовим туфом.

Для дослідження сорбційних властивостей базальтового туфу, як маркерних речовин, були взяті катіони  $\text{NH}_4^+$  та барвник метиленовий блакитний. Концентрацію маркерних речовин до і після сорбції визначали фотоколориметрично [12]. Результати досліджень наведені на рис. 2 і табл. 5.

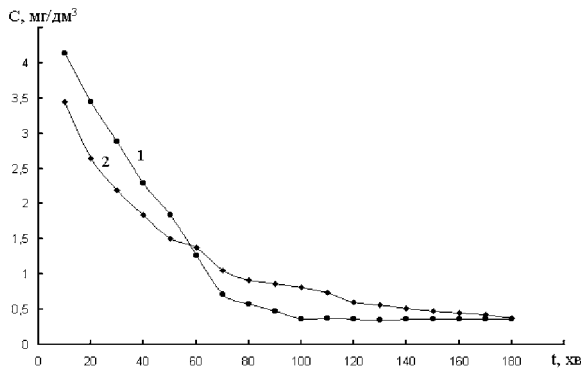


Рис. 2. Зміна концентрації іонів  $\text{NH}_4^+$  із часом у процесі їх сорбції в статичному режимі. Сорбенти: 1-цеоліт; 2-базальтовий туф

На рис. 2 також представлена залежність  $C(\text{NH}_4^+) = f(t)$  отримана в роботі [14], автори якої досліджували сорбцію іонів  $\text{NH}_4^+$  на цеоліті Сокирницького родовища. Умови експерименту ідентичні.

Сорбція катіонів  $\text{NH}_4^+$  цеолітом протікає досить активно в перші 20-30 хв (рис. 2). Далі процес помітно сповільнюється. Сорбційна рівновага в системі «цеоліт –  $\text{NH}_4^+$  –  $\text{H}_2\text{O}$ » встановлюється на 180 хв і відповідає залишковій концентрації  $\text{NH}_4^+$  0,38 мг/дм<sup>3</sup>.

Сорбція йонів  $\text{NH}_4^+$  на базальтовому туфі (природна форма) до шести-десятої хвилини експерименту протікає менш інтенсивно ніж на цеоліті. Однак, на відміну від цеоліту, рівновага в системі «базальтовий туф –  $\text{NH}_4^+$  –  $\text{H}_2\text{O}$ » досягається (на 120 хв експерименту) і при нижчій залишковій концентрації іонів амонію (0,36 мг/дм<sup>3</sup>).

Одержані результати свідчать про те, що сорбційна ємність базальтового туфу по відношенню до катіонів  $\text{NH}_4^+$ , співрозмірна з сорбційною ємністю цеоліту Сокирницького родовища.

Аналіз експериментальних даних наведених у табл. 5 дозволяє виділити деякі особливості сорбції метиленового блакитного на зразках дисперсного базальтового туфу: 1) з підвищенням концентрації барвника в розчині коефіцієнт сорбції зменшується, а величина сорбції зростає,

що узгоджується з даними літературними [6]; 2) незалежно від концентрації барвника у розчині, величина його сорбції на зразках прожарених при 250°C ( $\Gamma_{250}$ ) приблизно в чотири рази більша, ніж на зразках прожарених при 750°C ( $\Gamma_{750}$ ). Остання особливість підтверджує зроблений вище висновок про суттєвий вплив термічної обробки на поверхневі властивості дисперсного базальтового туфу.

Узагальнення одержаних результатів свідчить про те, що досліджуваний базальтовий туф володіє іонообмінними властивостями і здатний сорбувати різні за природою речовини. Це дозволяє нам прогнозувати його використання як основи ентеросорбентів, як носіїв імобілізованих ферментів і ліків, а також як матрицю для локалізації некондеційних фармацевтичних препаратів. Реальність зробленого прогнозу підтверджується тим фактом, що добавки базальтового туфу в раціон сільськогосподарських тварин забезпечують нейтралізацію та виведення з їх організму іонів важких металів і радіонуклідів [12].

Проведене нами дослідження гострої токсичності дисперсного туфу показали, що його внутрішньошлункове введення піддослідним щурам не виявило жодних патологічних змін у поведінці тварин порівняно з контрольною групою, специфічні симптоми отруєння відсутні.

## Висновки

1. Одержані результати свідчать про те, що досліджуваний базальтовий туф володіє іонообмінними та сорбційними властивостями.

2. Термічна обробка базальтового туфу в умовах (105-500°C) активує його адсорбційні та каталітичні властивості. Активуючий вплив термічної обробки, за цих умов пов'язують, як правило, з процесами поетапного виділення конституційної води і з підвищенням питомої поверхні. Термічна обробка в інтервалі температур 500-1000°C викликає суттєві зміни як в природі адсорбційних центрів, так і в їх кількості.

3. Дослідження гострої токсичності дисперсного туфу показали, що його внутрішньошлунко-



ве введення піддослідним щурам не виявило жодних патологічних змін у поведінці тварин порівняно з контрольною групою, специфічні симптоми отруєння відсутні.

### Перспективи подальших досліджень

Експериментальні результати, представлені в даній статті, дозволяють дійти висновку про можливість використання базальтового туфу в медичній практиці і є підґрунтям для подальшого доклінічного дослідження на предмет можливості його використання в медицині як ентеросорбента.

**Література.** 1. *Артеменко І.О.* Порівняльне вивчення адсорбційних властивостей природних алюмосилікатів / І.О. Артеменко, І.І. Герашенко, С.В. Паховчишин // Фармац. ж. – 2008. – № 4. – С. 70-73. 2. *Арипов Е.А.* Природные минеральные сорбенты, их активирование и модифицирование / Арипов Е.А. – Ташкент: Фан, 1970. – 254 с. 3. *Голяр Н.Г.* Туфи: використання в галузях економіки / Голяр Н.Г. – Рівне, 2002. – 30с. 4. *Грег С., Синг К.* Адсорбция, удельная поверхность, пористость / С. Грег, К. Синг. – М.: Мир, 1970. – 407 с. 5. *Энтеросорбция* / Под ред. Н.А. Белякова. – Л.: Центр сорб. технологий. – 336 с. 6. *Исследование сорбции метиленового голубого на слоистых силикатах* / Ю.И. Тарасевич, В.Е. Поляков, Г.А. Климова [и др.] // Укр. хим. ж. – 1979. – Т. 39, №1. – С. 186-189. 7. *Кацков Д.А.* Орлов К.А. Атомно-абсорбционный анализ геологических образцов. Электротермическая атомизация / Д.А. Кацков, К.А. Орлов. – Мурманск: Апатиты, 1990. – 106 с. 8. *Комунальна гігієна* / [Гончарук Г.С., Бардов В.Г., Гаркавий С.І. та ін.]; за ред. Г.Є. Гончарука. – К.: Здоров'я, 2003. – 728 с. 9. *Мельничук В.Г.* Цеоліт-сметитові вулканічні туфи Волині – новий тип природної агрохімічної сировини / В.Г. Мельничук // Міжвідом. наук.-техн. конф. “Агрономічні руди України”: тези доп. – К., 2004. – С.117-119. 10. *Мельничук В.Г.* Цеоліт-сметитові туфи Рівненщини: біологічні аспекти використання / Мельничук В.Г. – Рівне: Волинські обереги, 2005. – 184 с. 11. *Пат. 53574 А* Україна. МПК С01В33/40. «Подолін» – лікарський засіб на основі природного глинистого мінералу підкласу сапонітових / В.В. Омелян, М.Т. Якимчук. № 200215468; заявл. 11.09.2002; опубл. 15.01.2003, Бюл. № 3. 12. *Тарасевич Ю.И.* Высокодисперсные адсорбенты / Ю.И. Тарасевич // Ж. Всес. хим. общества им. Д. И. Менделеева. – 1989. – № 2. – С. 61-68. 13. *Швец О.М.* Вплив термічної обробки на хімічний

склад, структуру та адсорбційні властивості базальтового туфу / О.М. Швець, А.Г. Волощук // Вісн. Одеськ. нац. ун-ту. Сер. Хімія. – 2004. – Т. 9. – Вип. 7. – С. 138-145. 14. *Шнерх С.* Кінетика очищення води від катіонів амонію цеолітами карпатських родовищ / С. Шнерх, І. Тихонова, О. Мацієвська // Україно-польської наук.-техн. конф. “Сучасні проблеми водопостачання і знешкодження стічних вод”: тези доп. – Львів, 1996. – С. 66-73. 15. *Sielska Barbara.* Получение и применение кремнеземистого туфа для фильтрации пива / Barbara Sielska // Prace Inst. i lab. badawcz. przem. spozywcz. – 1966. – № 1. – P. 33-50.

### СОРБЦИОННЫЕ СВОЙСТВА БАЗАЛЬТОВОГО ТУФА И ВОЗМОЖНОСТИ ЕГО ПРИМЕНЕНИЯ В МЕДИЦИНЕ

*А. Е. Петрюк, А. Г. Волощук,  
Е. П. Пастушенко, Н. В. Юрійчук*

**Резюме.** Проведенная работа по изучению физико-химических свойств базальтового туфа свидетельствует о его ионообменных свойствах и способности сорбировать разные по природе вещества. Это позволяет прогнозировать его применение в медицине: в качестве энтеросорбента, иммобилизации ферментов и лекарств, как матрицу для локализации некондиционных фармацевтических препаратов

**Ключевые слова:** сорбционные свойства, базальтовый туф, применение.

### BASALTIC TUFF SORPTION PROPERTIES AND POSSIBILITIES OF ITS APPLICATION IN MEDICINE

*A. Ye. Petryuk, A. H. Voloshchuk,  
Ye. P. Pastushenko, N. V. Yuriichuk*

**Abstract.** The work carried out by the authors while studying the physico-chemical properties of basalt tuff is indicative of its ionometabolic properties and abilities to sorb substances diverse by nature. This allows forecasting its application in medicine as enterosorbent for immobilization of enzymes and drugs, as matrix for localization of non-conditional pharmaceutical preparations.

**Key words:** sorptive properties, basaltic tuff, application.

**Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)**

*Clin. and experim. pathol. - 2010. - Vol.9, №2 (32).-P.74-78.*

*Надійшла до редакції 25.05.2010*

*Рецензент – проф. В. Ф. Мислицький*

© А. С. Петрюк, А. Г. Волощук, Е. П. Пастушенко, Н. В. Юрійчук, 2010



УДК 612.42+ 612.89

**М. І. Покидько  
О. М. Шевчук**Вінницький національний медичний  
університет ім. М. І. Пирогова МОЗ  
України  
Кіровоградська обласна лікарня МОЗ  
України**ВПЛИВ ВЕГЕТАТИВНОЇ СИМПАТИЧНОЇ  
ІНЕРВАЦІЇ НА МІКРО- ТА  
МАКРОЦИРКУЛЯЦІЮ ТОНКОЇ КИШКИ  
СОБАК ПРИ СТИМУЛЯЦІЇ ЧЕРЕВНИХ  
НЕРВІВ В ЕКСПЕРИМЕНТІ****Ключові слова:** *електростимуляція  
симпатичних нервів, макро-,  
мікроциркуляція, транскapілярний  
обмін, тонка кишка.***Резюме.** *Аналіз експериментальних досліджень показав констрикторний тип реакцій артеріального, венозного та лімфатичного відділів мікроциркуляторного русла на електростимуляцію симпатичних нервів. Виявлений поєднаний вплив макро- та мікрогемодинамічних параметрів, а також лімфовідтоку на транскapілярне переміщення внутрішньосудинної рідини в екстравасальний простір внаслідок збільшення капілярного гідростатичного тиску.***Вступ**

Судини мікроциркуляторного русла виконують резистентну, ємкісну та обмінну функції, які взаємопов'язані і чітко координовані в кожному органі відповідно до специфічної функції, яку він виконує. При збудженні симпатичних нервів доведений констрикторний характер відповіді артеріальних судин тонкої кишки на стимуляцію симпатичних нервів. Максимальна реакція артеріальних судин тонкої кишки при цьому в умовах патології відбувається у відповідь на безпосереднє втручання. Внаслідок сильного подразнення відбувається стимуляція вазоконстрикторних волокон. Венозні судини також відповідають реакціями переважно констрикторного характеру, причому, величина цієї реакції має певний поріг. В умовах клініки таким є операційна травма, яка при гіперсимпатикотонусі викликає зміни, що обумовлюють симптомокомплекс спайкової хвороби очеревини.

Про вплив активації симпатичних регіонарних вазоконстрикторних волокон на мікрогемодинаміку тонкої кишки дані літератури досить малочисельні [1,2]. Доведено, що стимуляція симпатичних нервів або введення норадреналіну в цю ділянку викликають збільшення капілярного гідростатичного тиску в тонкій кишці. Коефіцієнт капілярної фільтрації при введенні норадреналіну або електростимуляції симпатичних нервів на фоні блокади М-холінорецепторів зменшується.

Аналіз даних літератури [1,3] свідчить про відсутність інтегративного дослідження реакцій макро- та мікроциркуляторного русла тонкої кишки, а також процесів транскapілярного обміну при впливі на окремі ділянки вегетативної регуляції судинного тону, а саме – симпатичних нервів.

© М. І. Покидько, О. М. Шевчук, 2010

**Мета дослідження**

Вивчити поєднані зміни резистивної, ємкісної та обмінної функції судин тонкої кишки собак при збудженні симпатичних нервів. Визначення закономірностей порушення мікроциркуляції очеревини є проміжним етапом вивчення ролі ішемії в розвитку процесів репаративної регенерації в хірургічній патології органів черевної порожнини.

**Матеріал і методи**

В 12 дослідах на собаках масою 5-7 кг, наркотизованих тіопенталом натрію (3мг/кг), проводили повну гемодинамічну ізоляцію тонкої кишки на ділянці від 12-палої кишки до межі з товстою. Колатеральні судини при цьому були леговані. Як антикоагулянт застосовували гепарин (1000 Од/кг). Вільне просування кишкового вмісту забезпечувалося вставленням у проксимальному та дистальному відділах препарату відвідних трубок, через одну з яких у здухвинну кишку для реєстрації моторної активності кишки вводили балончик, наповнений рідиною.

Перфузію регіону проводили за методикою Б.І.Ткаченка (1972) в умовах постійного кровотоку, який в дослідах становив  $33,5 \pm 1,7$  мл/хв.  $\cdot 100$  г. Венозний тиск визначали та зберігали протягом усього експерименту на рівні 6 мм рт.ст. для підтримання форми венозних судин з метою максимального зменшення їх пасивних реакцій. Вимірювали системний артеріальний тиск в правій загальній сонній артерії. Реакції регіонарних артеріальних судин оцінювали за змінами перфузійного тиску і виражали у відсотках до початкового рівня. Зміни відтоку венозної крові з кишки в екстракорпоральний резервуар виражали в вигляді різниці фонових і отриманих значень. (мл/

100г). Реєстрували латентний період змін перфузійного тиску та венозного відтоку, максимальні значення реакцій та час їх проявів. Кишкову лімфатичну судину канюлювали, перев'язуючи колатеральні лімфатичні судини: лімфовідток реєстрували за допомогою мікрокрапельниці і виражали у відсотках до початкового рівня. Капілярний гідростатичний тиск, пре- та посткапілярний опір, коефіцієнт капілярної фільтрації та розтяжіння венозних судин визначали за методикою Б.І.Ткаченка безпосередньо до- та на тлі змін, які викликані стимуляцією. Визначення капілярного гідростатичного тиску, пре- та посткапілярного опору приходилось на 5-8 хв, а коефіцієнт капілярної фільтрації і розтяжіння венозних судин – на 9-10 хв стимуляції. Периваскулярні нерви кишки відпрепарували, перерізували і через 30-40 хв проводили біполярну електростимуляцію периферичного кінця прямокутними імпульсами (6 В, 5мс, із зростаючою частотою стимуляції: 1,5,8,15, 20 Гц) на протязі 10 хв з паузами між подразненнями біля 30 хв. Отримані результати обробляли статистично з застосуванням критерія Стюдента. Зміни вважали достовірними при  $p < 0,05$ .

### Обговорення результатів дослідження

Результати дослідження показали, що стимуляція еферентних симпатичних волокон викликає збільшення перфузійного тиску (ПТ) і прекапілярного опору в тонкій кишці, що вказує на констрикцію артеріального судинного русла. Крива зростання ПТ в судинах кишки у відповідь на симпатичну стимуляцію має характерну форму, що видно на рис.1, де показана частина діаграми з записом початкових змін параметрів, що вивчалися при електростимуляції черевних нервів. У першій фазі реакції ПТ в судинах регіону різко на-

ростає, досягаючи максимального значення приблизно до 31 с подразнення, а потім, завдяки “авторегуляторному вислизуванню” з-під впливу симпатичних волокон, знижується до стабільного стану, який на 10-30 % перевищує фонове значення ( $101 \pm 5$  мм рт.ст.). Латентні періоди змін ПТ були  $3 \pm 1$  с (1 Гц),  $4 \pm 1$  с (5 Гц),  $3 \pm 0,2$  с (8 Гц),  $2 \pm 0,4$  с (10 Гц),  $3 \pm 0,4$  с (15 Гц) та  $3 \pm 0,3$  с при 20 Гц. Показано, що величина змін прекапілярного опору та максимальна реакція ПТ в кишці залежить від частоти стимуляції. Найбільший констрикторний ефект артеріальних судин тонкої кишки на стимуляцію симпатичних нервів відповідає частоті 8 Гц і становить для ПТ –  $194,3 \pm 13,8$  % ( $p < 0,01$ ) капілярного опору –  $154,6 \pm 12,8$  % ( $p < 0,02$ ) від фону (рис.2). Час досягнення макси-

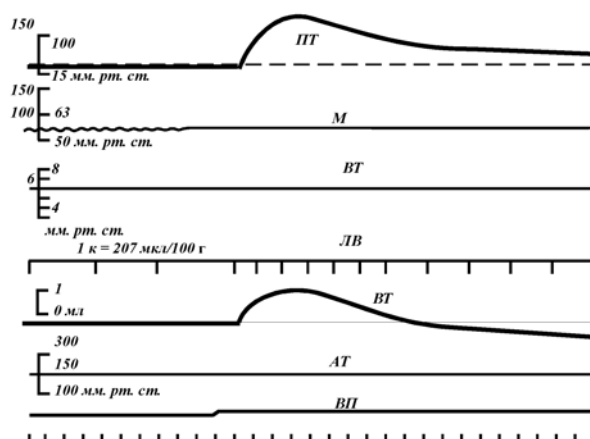


Рис. 1. Характер змін геодинамічних параметрів, лімфовідтоку та моторики тонкої кишки при електростимуляції еферентних симпатичних волокон (6 В, 5мс, 10 Гц). ПТ – перфузійний тиск; М – моторика кишки; ВТ – венозний тиск; ЛВ – лімфовідток; ВВ – венозний відток; АТ – системний артеріальний тиск; ВП – відмітка подразнення

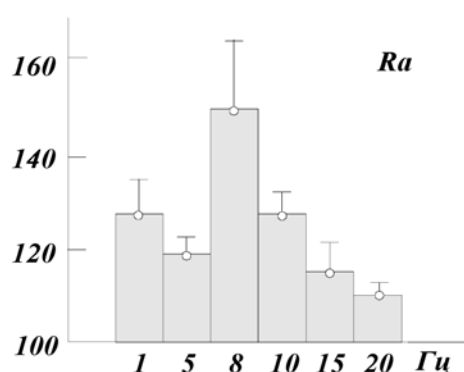
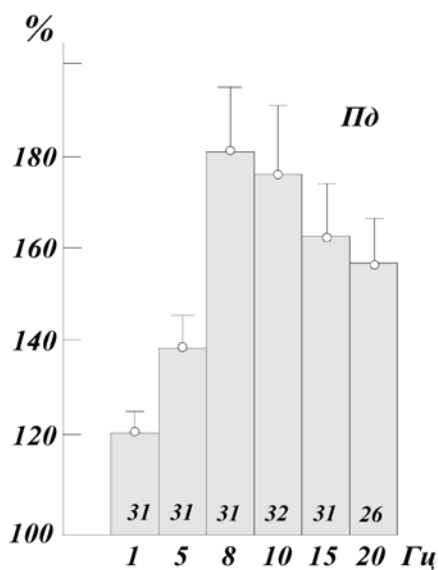


Рис. 2. Зміни прекапілярного тиску ( $R_a$ ) та максимальні зміни перфузійного тиску (ПТ) в тонкій кишці при стимуляції симпатичних нервів

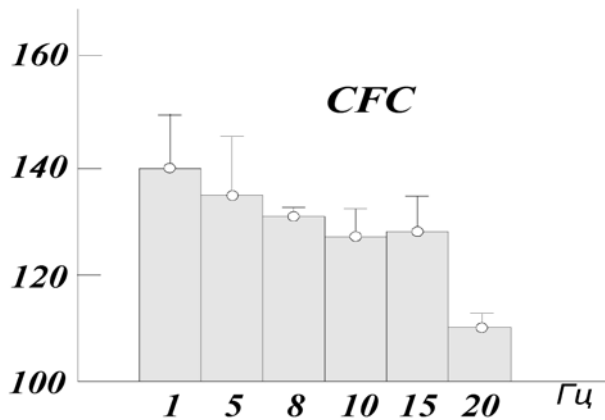


Рис. 3. Зміни коефіцієнту капілярної фільтрації (ККФ) в тонкій кишці при симпатичній стимуляції. По осі ординат – зміни CFC в % до вихідного рівня

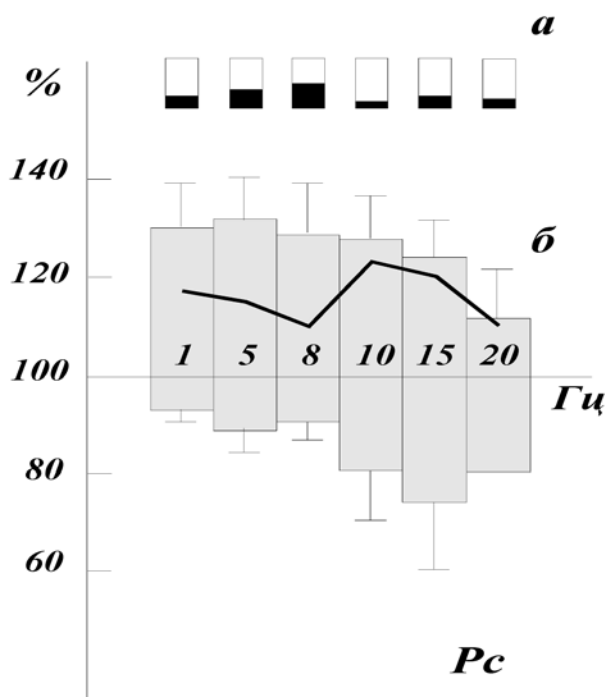


Рис. 4. Зміни капілярного гідростатичного тиску ( $P_c$ ) судин тонкої кишки при стимуляції симпатичних нервів. а – відсоткове відношення числа випадків зменшення досліджуваних показників і збільшення; б – по осі ординат –  $P_c$  в % по відношенню до початкового рівня

мальної реакції перфузійного тиску від частоти стимуляції не залежало.

Венозний відділ судинного русла тонкої кишки на стимуляцію регіонарних вазоконстрикторних волокон реагував переважно зменшенням ємкості. Венозний відтік з кишки швидко збільшувався, досягаючи максимального значення в середньому на 50 с подразнення. Посткапілярний опір збільшувався, розтяжимість венозних судин зменшувалась. Такі зміни спостерігалися при всіх використаних частотах. На основі отриманих результатів можна зробити висновок про констри-

кторний характер відповіді венозних судин кишки на симпатичну стимуляцію, що підтверджується даними літератури [4,5].

Проте, визнаючи пусковим моментом підвищеної ексудації при підвищеному симпатичному тонусі за рахунок вазоконстрикторної реакції артеріального відділу мікроциркуляторного русла, особливу увагу було звернуто на неоднорідність відповідей венозних судин на цю стимуляцію. Подібна різнонаправленість відповіді венозного відтоку в судинах кишки обумовлена наявністю поряд з підвищенням посткапілярного опору також можливість його зменшення.

Максимальні зміни венозного відтоку і посткапілярного опору відмічені при частоті стимуляції 10 Гц і становили відповідно  $0,61 \pm 0,1$  мл/100 г ( $P < 0,001$ ) і  $141,2 \pm 12,2$  % ( $P < 0,02$ ), при цьому величини змін ВВ при частотах 8, 10 та 15 Гц були приблизно однаковими, різниця між ними не вірогідна. Латентний період змін ВВ становив  $9 \pm 2$  с (1 Гц),  $8 \pm 1$  с (5 Гц),  $6 \pm 1$  с (8 Гц),  $5 \pm 1$  с (10 Гц),  $4 \pm 0,3$  с (15 Гц),  $5 \pm 1$  с (20 Гц). Залежності між часом досягнення максимальної реакції ВВ і частотою стимуляції не відмічено. Розтяжимість венозних судин, фонові величини якої була  $0,167 \pm 0,015$  мл/мм рт.ст.х100 г, зменшувалась при всіх використаних частотах стимуляції.

Значний ріст посткапілярного опору в ділянці тонкої кишки при адренергічній стимуляції в більшості випадків приводив до збільшення капілярного гідростатичного тиску при всіх використаних частотах, фонові значення якого в денервованій кишці становило  $16,7 \pm 0,48$  мм рт.ст. Значне збільшення лімфовідтоку з регіону, яке поєднувалося з тривалим, посилюючим зменшенням венозного відтоку в другій фазі реакції (після короткочасного початкового викиду венозної крові), відзначено на протязі всього періоду стимуляції і вказувало на зміни транскapілярного обміну в сторону фільтрації внутрішньосудинної рідини в екстравасальний простір через збільшення гідростатичного тиску (рис. 4). Величина приросту капілярного гідростатичного тиску залежала від частоти стимулювання: максимальне його зростання спостерігалось при частоті стимуляції 10 Гц і становило  $122,7 \pm 4,6$  % ( $p < 0,02$ ) в порівнянні з початковим рівнем. При всіх використаних частотах стимуляції відмічені випадки і зниження фонового гідростатичного тиску, що можна пояснити відсутністю збільшення посткапілярного опору в кишці (рис. 5), про що вказувалось раніше, або виникненням “авторегуляторного вислизування”, тому що визначення цього показника провадилося на 7-8 хв.

Сприяло і збільшення коефіцієнту капілярної фільтрації (рис.3), яке було прослідковано при

всіх частотах стимуляції симпатичних нервів. Коефіцієнт капілярної фільтрації, як відомо, характеризує величину площі обмінної поверхні капілярів та проникливість судинної стінки. Відомості про відсутність суттєвого впливу катехоламінів на проникливість капілярів дають підставу допустити, що отриманий підйом коефіцієнту капілярної фільтрації відбувається за рахунок збільшення числа функціонуючих капілярів у кишці внаслідок зменшення тону прекапілярних сфінктерів (рис. 3). На нашу думку, таке зменшення тону – результат дії факторів регіонарної регуляції, які надають домінуючого впливу на прекапілярні сфінктери. До таких факторів, наприклад, відноситься біоактивний тканинний гормон серотонін, який в малих дозах викликає ділятаційний ефект на кровоносні судини, враховуючи, що кишечник у порівнянні з іншими органами вміщує його в найбільшій кількості. Проте, не можна заперечувати участь у формуванні збільшеної фільтрації при стимуляції симпатичного нерва екстравазального фактора.

### Висновок

В проведеному дослідженні визначення основних параметрів, які характеризують трансапілярний обмін, такі як капілярний гідростатичний тиск, коефіцієнт капілярної фільтрації, а також лімфовідток і відток венозної крові, дало змогу виявити сурядні зміни мікро- та макрогемодинаміки, а також лімфовідтоку в тонкій кишці при збудженні симпатичних нервів. Значне зростання посткапілярного опору обумовило підвищення капілярного гідростатичного тиску в регіоні при стимуляції вазоконстрикторних волокон кишки. Цей факт наводить на думку про направленість трансапілярного переміщення рідини в тонкій кишці при підвищеному тонусі регіонарних симпатичних нервів. Збільшення капілярного гідростатичного тиску зміщує трансапілярний обмін в бік фільтрації внутрішньо- судинної рідини в позасудинний простір; цьому також сприяє і підвищення коефіцієнта капілярної фільтрації. Макроскопічно це впливає на підвищений процес ексудації в черевну порожнину як активного так і пасивного походження за рахунок підвищеної фільтрації (активна фаза), і за рахунок парезу мікроциркуляторної ділянки судинного русла (пасивна фаза). Процеси, що при цьому відбуваються, мають певний закономірний вплив на репаративні процеси очеревини в умовах тканинної гіпоксії. В таких умовах спостерігається переважання гіперпластичних реакцій, як компенсаторного механізму захисту від ішемії тканин і, в

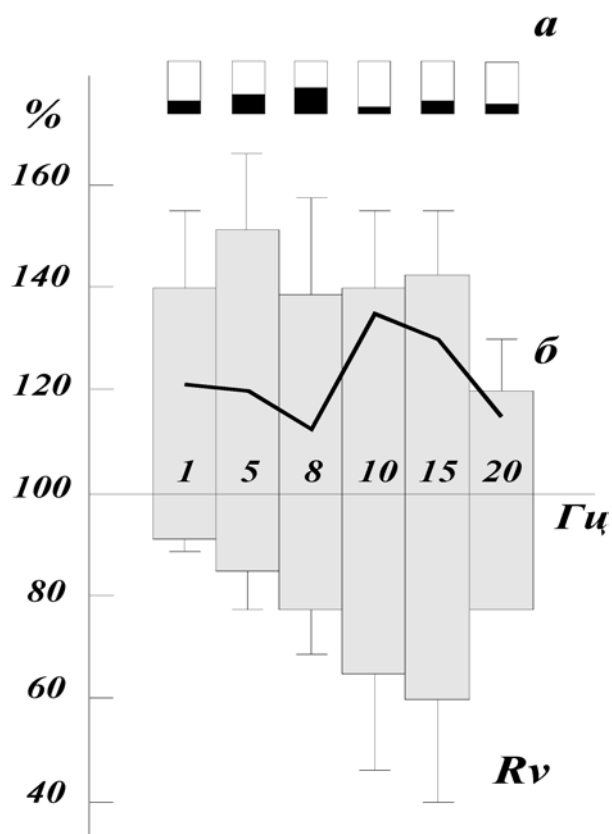


Рис. 5. Зміни посткапілярного опору ( $R_v$ ) судин тонкої кишки при стимуляції симпатичних нервів а – відсоткове відношення числа випадків зменшення досліджуваних показників (темним) та їх збільшення (світлим у стовпчику). б – по осі ординат – зміни  $R_v$  в % до початкового значення

поєднанні з порушеннями фібринолізу та колагеногенезу, призводять до утворення спайкового процесу.

### Перспективи подальших досліджень

Перспективним є подальше вивчення поєднаних змін резистивної, ємкісної та обмінної функції судин тонкої кишки собак при збудженні симпатичних нервів

**Література.** 1. Джонсон П.К. Периферическое кровообращение / П.К.Джонсон. - М.: Медицина, 1982. - 440 с. 2. Интеграция сосудистых функций / Под ред. Б.И.Ткаченко, - Л., 1984. - 154 с. 3. Коханина М.И. Изменение кишечного лимфотока при интерорецептивном воздействии и электрическом раздражении висцеральных нервов / М.И.Коханина, Н.М. Мырзаханов // Физиологический журнал СССР. - 1976. - Т.62, № 6. - С. 937-939. 4. Поленов С.А. Сравнительная характеристика реакций сосудов тонкого кишечника при нейрогенных влияниях и применении катехоламинов / С.А.Поленов, Г.В. Чернявская // Физиологический журнал СССР. - 1981. - Т.67, №.12. - С.1845-1852. 5. Поленов С.А. Изменение трансапиллярного обмена жидкости и растяжимости венозных сосудов тонкого кишечника при адренергической стимуляции / С.А.Поленов, Г.В. Чернявская // Физиологический журнал СССР. - 1982. - Т.68, № 3. - С.391-398. 6. Ткаченко Б.И. Венозное кровообращение. / Б.И.Ткаченко. - М.: Медицина. - 1979. - 224с.

**ВЛИЯНИЕ ВЕГЕТАТИВНОЙ СИМПАТИЧЕСКОЙ  
ИННЕРВАЦИИ НА МИКРО- И  
МАКРОЦИРКУЛЯЦИЮ ТОНКОЙ КИШКИ СОБАК  
ПРИ СТИМУЛЯЦИИ БРЮШНЫХ НЕРВОВ  
В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

*М. И. Покидько, О. М. Шевчук*

**Резюме.** Анализ экспериментальных исследований показал констрикторный тип реакций артериального, венозного и лимфатического отделов микроциркуляторного русла на электростимуляцию симпатических нервов. Выявленное сочетанное влияние макро- и микрогемодинамических параметров, а также лимфооттока на транскапиллярное перемещение внутрисосудистой жидкости в экстравазальное пространство вследствие увеличения капиллярного гидростатического давления.

**Ключевые слова:** электростимуляция симпатических нервов, макро-, микроциркуляция, транскапиллярный обмен, тонкая кишка.

**INFLUENCE OF VEGETATIVE SYMPATHETIC  
INNERVATION ON MICRO - AND  
MACROCIRCULATION OF THE SMALL INTESTINE  
OF DOGS AT STIMULATION OF ABDOMINAL  
NERVES IN EXPERIMENT**

*M. I. Pokidko, O. M. Shevchuk*

**Abstract.** The analysis of the experimental research has revealed a constrictory type of reactions of the arterial, venous and lymphatic parts of the microcirculatory stream to electrostimulation of the sympathetic nerves. The combined influence of macro- and microdynamic parameters as well as the lymph flow on the transcapillary transfer of the intravascular liquid into the extravasation space as a result of the increase of the capillary hydrostatic pressure has been discovered.

**Key words:** electrostimulation of sympathetic nerves, microcirculation, transcapillary, metabolism, small intestine.

**M.I.Pyrogov National State Medical University (Vinnitsa)  
Kyrovograd Regional Hospital of AMS of Ukraine  
(Kyrovograd)**

*Clin. and experim. pathol. - 2010. - Vol.9, №2 (32). - P.79-83.*

*Надійшла до редакції 25.05.2010*

*Рецензент – проф. І. Ю. Полянський*

*© М. І. Покидько, О. М. Шевчук, 2010*

УДК 616.441-008.61:612.017.1;577.3]-085

**І. Ю. Полянський****Я. В. Гирла****М. І. Шеремет**Буковинський державний медичний  
університет, м. Чернівці**АКТИВНІСТЬ ПРОЦЕСІВ ПЕРОКСИДНОГО  
ОКИСНЕННЯ ТА ІМУНОЛОГІЧНОЇ  
АКТИВНОСТІ У ХВОРИХ НА РІЗНІ ФОРМИ  
ГІПЕРТИРЕОЇДНОГО ЗОБА ТА ЇХ  
КОРЕКЦІЯ У ПРОЦЕСІ ЛІКУВАННЯ**

**Ключові слова:** гіпертиреоз,  
тиреотоксикоз, імунологічна  
активність, пероксидне окиснення,  
антиоксидантний захист, даларгін.

**Резюме.** У роботі наведені результати обстеження 38 хворих на різні форми гіпертиреоїдного зоба серед яких 14 з вузловим токсичним зобом та 24 з багатовузловим токсичним зобом. Усім хворим проведено дослідження стану пероксидного окиснення, антиоксидантної системи та системи імунного контролю. Виявлені активація пероксидного окиснення, зниження активності антиоксидантної системи та зміни в системі імунологічного захисту до- та після оперативного втручання. Проведено аналіз ймовірних причин виникнення у хворих рецидиву тиреотоксикозу у післяопераційному періоді. Запропоновані можливі шляхи корекції рецидиву шляхом включення у комплексне лікування даларгину.

**Вступ**

Епідеміологічні дослідження, що проводяться протягом останнього десятиріччя, виявили значний ріст патології щитоподібної залози (ЩЗ) в Україні та в світі [1, 7, 19, 28]. Поряд з ростом захворюваності щитоподібної залози з еутиреоїдною функцією (ендемичний зоб з вузлоутворенням та без нього, дифузний нетоксичний зоб, тощо), спостерігається ріст захворювань ЩЗ, що протікають з її гіперфункцією, здатних викликати гіпертиреоз або його клінічну маніфестацію – тиреотоксикоз [10, 26, 33].

Найчастіше причиною тиреотоксикозу, окрім дифузного токсичного зоба, вважають функціональну автономію щитоподібної залози - уніфокальну (токсичну аденому) або мільтифокальну - (багатовузловий токсичний зоб) [16, 24, 27, 29, 30, 31, 32].

На сьогоднішній день, хірургічний метод залишається провідним засобом у лікуванні хворих на різні форми токсичного зоба [2, 11, 19, 21, 23, 30]. За даними різних авторів, після хірургічного лікування хворих на різні форми токсичного зоба у 0,5-34% хворих знов розвивається тиреотоксикоз [13, 17, 18, 29, 33]. До основних причини післяопераційного рецидиву тиреотоксикозу в умовах хронічного дефіциту йоду, належать ріст гіперфункціонуючих аденом у залишеній тканині щитоподібної залози та пролонгацію тих механізмів, які сприяли виникненню гіперфункції ЩЗ [11, 12, 17, 33]. Однією з причин цього є мультифакторність виникнення та прогресування тире-

отоксикозу, багато аспектів патогенезу якого після оперативного втручання не тільки не призупиняються, а й можуть прогресувати у післяопераційному періоді. Це в першу чергу механізми активації молекулярного кисню та аутоімунні процеси, роль яких у виникненні тиреотоксикозу загально визнана [20, 22, 25].

**Мета дослідження**

Покращання результатів лікування хворих різні форми гіпертиреоїдного зоба шляхом дослідження деяких аспектів патогенезу тиреотоксикозу, їх особливостей у найближчому та віддаленому післяопераційному періодах та розробки патогенетично обґрунтованого комплексного лікування.

**Матеріал і методи**

Обстежено 38 хворих на різні форми гіпертиреоїдного зоба, (Е 05.1 та Е 05.2 за шифром МКХ 10), які перебували на стаціонарному лікуванні у хірургічному відділенні Чернівецької обласної клінічної лікарні. З них жінок 33 та чоловіків 5. У дослідження включені пацієнти з субкомпенсованим (медикаментозно) тиреотоксикозом середнього ступеню тяжкості. Середній вік пацієнтів становив 53,21±6,34 років. Контрольну групу склали 18 практично здорових осіб.

Поряд зі стандартними клінічними та лабораторно-інструментальними методами дослідження для підтвердження діагнозу вивчали функціональний стан щитоподібної залози шляхом

визначення вмісту у сироватці крові вільного тироксину (fT4), трийодтироніну (fT3) та тиреотропного гормону (ТТГ) імуноферментним методом.

Інтенсивність ПО оцінювали за вмістом у крові малонового альдегіду (МА) [12] та за ступенем окиснювальної модифікації білків (ОМБ) [9]. Стан антиоксидантного захисту визначали за активністю каталази (КТ) [4] та показниками глутатіонзалежної системи детоксикації – відновленого глутатіону в еритроцитах (ГВ) [15], а також за загальною антиоксидантною активністю плазми крові (ЗАОАП) [8].

Імунологічну реактивність оцінювали шляхом визначення субпопуляцій Т- і В-лімфоцитів за допомогою реакції розеткоутворення з еритроцитами, на яких адсорбовані моноклональні антитіла проти рецепторів CD3, CD4, CD8, CD16, CD22, та концентрації імуноглобулінів IgG, IgA, IgM із застосуванням моноспецифічних сироваток [5]. Рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) визначали методом спектрофотометрії [3].

Статистичну обробку отриманих результатів проводили із диференційованим застосуванням критеріїв порівняння, залежно від нормальності розподілу вибірок, яку визначали за критерієм Шапіро-Вілкі [13]. Оцінювали також середні значення (M), їхні стандартні відхилення (m), вірогідність статистичних показників (p) за t-критерієм Стюдента. Рівень вірогідності для прийняття рішень вважали  $p < 0,05$ .

Всім хворим виконано оперативне втручання, показами до якого були: розвиток компресійного синдрому (стиснення та зміщення трахеї, стравоходу, великих судин); важка форма захворювання з розвитком миготливої аритмії; середня форма тяжкості тиреотоксикозу з відсутністю стійкої ремісії на фоні правильно проведеної безперервної антитиреоїдної терапії впродовж 4-6 місяців; непереносимість тиреостатичних препаратів.

Об'єм оперативного втручання при вузловому гіпертиреоїдному зобі складав субтотальну резекцію щитоподібної залози із залишенням 1-3 г візуально незміненої тиреоїдної тканини або гемітиреоїдектомії при локалізації уражень в одній частці.

Обстеження проводилися до операції, на 1-3, 4-7 доби після операції, та через місяць.

Хворі були розподілені на 2 групи: 1-а група (n=19) – які отримали стандартне лікування (знеболююча терапія, бета-блокатори, десенсибілізуючі засоби); 2-а група (n=17) які 3 доби до операції та 5 діб у післяопераційному періоді разом з стандартним лікуванням отримували даларгін по 2 мг в/м через 8 годин. Даларгін – вітчизняний гексапептид, який, за даними літератури, володіє

антиоксидантними, антистресовими, гепатопротекторними властивостями. В експерименті показана висока імуномодулювальна активність даларгину, а при його введенні експериментальним тваринам на фоні холестазу, препарат підвищував активність глутатіон-S-трансферази і знижував вміст у печінці МА [5].

### Обговорення результатів дослідження

При оцінці гормонального статусу до операції у всіх хворих виявлено зниження рівня ТТГ до  $0,04 \pm 0,02$  мкМЕ/мл та підвищення рівня вільного Т4 до  $4,40 \pm 0,87$  нг/дл.

При дослідженні активності процесів пероксидного окиснення у хворих обох груп до оперативного втручання та в різні терміни після його виконання встановлено (табл. 1), що до оперативного втручання у всіх хворих з гіпертиреоїдним зобом мало місце високовірогідне зростання концентрації МА та вірогідне зростання ОМБ. Це є доказом надмірної активації процесів пероксидації не тільки ліпідних мембран, а й білкових структур.

Після оперативного втручання у хворих, що отримували стандартне лікування, спостерігалось вірогідне зниження концентрація МА вже в перші три доби після оперативного втручання і в подальшому цей показник вірогідно знижувався. Разом з тим, через 30 діб після операції концентрація МА хоч й була майже на 50% нижчою, ніж до оперативного втручання, однак майже в два рази перевищувала контрольні показники.

У хворих 2-ї групи, які отримували даларгін, МА у післяопераційному періоді знижувався більш вірогідно і на 6-7 добу після операції майже не відрізнявся від контрольних показників. Характерно, що через 30 діб після операції у хворих цієї групи спостерігалась нормалізація процесів ПО, доказом чого є параметри МА які не відрізнялися від таких у практично здорових донорів.

Параметри ОМБ у хворих обох груп до оперативного втручання були вірогідно вищі за контрольні. Оперативне втручання сприяло зниженню цього показника у хворих обох груп. Разом з тим, у хворих 1-ї групи величина ОМБ наближалась до контрольної групи тільки через 30 діб після оперативного втручання. У хворих з 2-ї групи вже на 3 добу після операції параметри ОМБ статистично не відрізнялися від контрольних, залишаючись такими впродовж всього періоду спостереження.

При дослідженні показників антиоксидантного захисту (табл. 2) виявлено, що активність КТ у хворих 1-ї та 2-ї груп до оперативного втручання була вірогідно нижчою, ніж у контролі. Після оперативного втручання у хворих 1-ї групи спостерігалась виражена тенденція до зростання цьо-

Таблиця 1

## Активність процесів пероксидного окиснення у хворих на гіпертиреїдні форми зобу до- та після оперативного втручання

№ п/п	Показник	Контроль (n=18)	До операції		1-3 доби після операції		6-7 доби після операції		30 днів після операції	
			I гр. (n=19)	II гр. (n=17)	I гр. (n=19)	II гр. (n=17)	I гр. (n=19)	II гр. (n=17)	I гр. (n=19)	II гр. (n=17)
			1	2	3	4	5	6	7	8
1.	<b>МА</b> (мкм/л)	5,71 ±0,63	19,31 ±0,93 P1-2 ***	16,93 ±0,84 P1-3 ***  P2-3 ***	15,93 ±0,91 P1-4 ***  P2-4 *	11,19 ±3,13 P1-5 ***	14,66 ±2,47 P1-6 ***  P2-6 *	8,68 ±0,46 P1-7 *  P6-7 *	10,47 ±0,36 P1-8 **  P2-8 ***	5,82 ±0,53 P1-9 ***  P8-9 **
2.	<b>ОМБ</b> (од.опт.г уст/мл)	1,38 ±0,12	1,66 ±0,11 P1-2 *	1,91 ±0,14 P1-3 ***  P2-3 *	1,65 ±0,24 P1-4 *	1,35 ±0,11 P1-5 ***  P4-5 *	1,61 ±0,13	1,18 ±0,09	1,42 ±0,4 P2-8 *	1,20 ±0,01

Примітка. \* - коефіцієнт вірогідності  $P < 0,05$ ; \*\* -  $< 0,01$ ; \*\*\* -  $< 0,001$  (приведені тільки статистично вірогідні відмінності)

Таблиця 2

## Динаміка параметрів антиоксидантного захисту у хворих на гіпертиреїдні форми зобу до- та після оперативного втручання

№ п/п	Показник	Контроль (n=18)	До операції		1-3 доби після операції		6-7 доби після операції		30 днів після операції	
			I гр. (n=19)	II гр. (n=17)	I гр. (n=19)	II гр. (n=17)	I гр. (n=19)	II гр. (n=17)	I гр. (n=19)	II гр. (n=17)
			1	2	3	4	5	6	7	8
1.	<b>КТ</b> (мкмоль/х в.л)	23,37 ±0,46	17,06 ±0,66 P1-2 ***	18,52 ±1,94 P1-3 ***	18,98 ±0,25 P1-4 **  P2-4 *	20,56 ±1,21 P1-5 **	21,91 ±0,62 P1-6 *  P2-6 ***	22,05 ±,55 P1-7 ***  P3-7 ***	22,06 ±0,11 P1-8 ***  P2-8 ***	23,28 ±1,95 P1-9 ***  P3-9 ***  P8-9 ***
2.	<b>ГВ</b> (мкмоль/мл)	1,03 ±0,02	0,56 ±0,03	0,74 ±0,02  P2-3 ***	0,58 ±0,08 P1-4 ***	0,73 ±0,03 P1-5 ***  P3-5 *	0,62 ±0,14  P2-6 ***	0,85 ±0,21 P1-7 ***  P6-7 ***	0,67 ±0,03 P1-8 ***  P2-8 *	1,07 ±0,04 P1-9 ***  P3-9 *  P8-9 ***
3.	<b>ЗАОА (%)</b>	55,02 ±0,94	40,55 ±0,77 P1-2 ***	45,24 ±0,03 P2-3 *	40,8 ±0,37  P2-4 *	47,92 ±4,12	43,7 ±1,3  P2-6 ***	49,61 ±3,17 P1-7 *  P3-7 *  P6-7 ***	44,5 ±0,2  P2-8 *	45,26 ±1,55 P1-9 *  P3-9 ***  P8-9 ***

Примітка. \* - коефіцієнт вірогідності  $P < 0,05$ ; \*\* -  $< 0,01$ ; \*\*\* -  $< 0,001$  (приведені тільки статистично вірогідні відмінності)



го показника, однак навіть через 30 діб після оперативного втручання цей показник був нижчим, ніж у контрольній групі. У хворих, яким вводився даларгін, спостерігалось більш виражене зростання активності КТ, а через 30 діб після операції цей показник практично не відрізнявся від контрольних.

Рівень ГВ у хворих з гіпертиреодним зобом був вірогідно нижчим, ніж у контролі. У найближчий період після оперативного втручання у хворих обох груп спостерігалася тенденція до зростання цього показника, однак більш виражено - у хворих, що отримували даларгін. Характерно, що через 30 діб після операції рівень ГВ у хворих 1-ї групи був вірогідно нижчим, ніж у контролі, а у хворих 2-ї групи навіть вірогідно перевищував цей показник.

ЗАОАП, як узагальнюючий показник вираженості антиоксидантного захисту, до оперативного втручання у хворих обох груп був вірогідно нижчим, ніж у контролі. У найближчий післяопераційний період спостерігалася тенденція до її зростання, при чому у хворих 2-ї групи вона вірогідно відрізнялась від такої у хворих 1-ї групи. Слід відмітити, що через 30 діб після оперативного втручання ЗАОАП у хворих обох груп залишалась вірогідно нижчою, ніж у контролі.

Таким чином, проведені дослідження свідчать, що у хворих на гіпертиреодні форми зобу на фоні надмірної активації процесів пероксидного окиснення має місце суттєве пригнічення активності антиоксидантних систем. Саме дисбаланс між про- та антиоксидантними системами є одним із провідних механізмів розвитку та прогресування тиреотоксикозу.

Оперативне втручання призводить до зниження активності процесів пероксидного окиснення та активації антиоксидантного захисту. Однак, навіть у віддалені терміни після оперативного втручання має місце дисбаланс між про- та антиоксидантними системами, що може бути однією з причин виникнення рецидиву тиреотоксикозу. Включення у комплексне лікування таких хворих даларгину сприяє відновленню цієї рівноваги, дає змогу знизити небезпеку розвитку рецидиву.

При дослідженні імунологічної реактивності у хворих на гіпертиреодні форми зобу встановлено, що загальна кількість Т-лімфоцитів (CD3) у таких хворих була вірогідно нижчою за контрольні показники і в продовж післяопераційного періоду змінювалась статистично не вірогідно. Разом з тим, у хворих, що отримували даларгін, через 30 діб після операції мало місце вірогідне зростання загальної кількості лімфоцитів, яка наближалася до показників у контролі.

При аналізі складових клітинної ланки імунологічної реактивності виявлені суттєві відмінності у обох групах хворих (табл. 3).

Так, хелперна активність лімфоцитів до операції в обох групах відрізнялась статистично не вірогідно, однак в подальшому у хворих 1-ї групи впродовж найближчого операційного періоду спостерігалися більш високі параметри CD4.

Характерно, що супресорна активність лімфоцитів у післяопераційному періоді суттєво зростала, причому більш виражено - у хворих 2-ї групи.

Все це свідчить, що після оперативного втручання має місце тенденція до зростання активності клітинної ланки імунітету у найближчий та віддалений післяопераційні періоди, при цьому у хворих 1-ї групи спостерігається виражена активація як хелперної так і супресорної активності. У хворих 2-ї групи ці зміни менш виражені, що є доказом позитивного впливу даларгину на механізми імунологічної реактивності. Підтвердженням цього є динаміка концентрації CD16, яка у хворих 2-ї групи були вірогідно нижчою, ніж у пацієнтів, що отримували стандартне лікування.

Проведені дослідження дозволили виявити, що у хворих з гіпертиреодними формами зобу, до оперативного втручання, концентрація В-лімфоцитів більш ніж в два рази перевищує контрольні показники. При цьому має місце активація В-лімфоцитів впродовж всього післяопераційного періоду, однак у хворих 2-ї групи, яким вводився даларгін, спостерігалася чітка, статистично значима тенденція до зниження цього показника у віддаленому післяопераційному періоді. Така активність В-лімфоцитів, з нашого погляду, є свідченням активації гуморальної ланки імунітету, яка тривалий час зберігається після оперативного втручання. Підтвердженням цього є динаміка концентрації імуноглобулінів до - та після оперативного втручання.

Встановлено (табл. 4), що рівень IgG, до оперативного втручання у хворих з гіпертиреодними формами зобу був суттєво вищим за контрольні показники. У найближчому післяопераційному періоді у хворих 1-ї групи цей показник зростав, а у хворих 2-ї групи мав статистично значиму тенденцію до зниження і через 30 діб після оперативного втручання незначно перевищував контрольні показники.

Рівень IgA у хворих 1-ї групи вірогідно зростав на 3-ю добу після операції, на відміну від аналогічного показника у хворих 2-ї групи, у яких ці зміни були статистично не вірогідні. На 6-7 добу після операції рівень IgA у хворих 1-ї групи дещо знижувався, а у хворих 2-ї групи мав тенденцію до зростання.

Таблиця 3

Параметри клітинної ланки імунологічної реактивності у хворих на гіпертиреοїдні форми зобу до- та після оперативного втручання

№ п/п	Показник	Контроль (n=18)	До операції		1-3 доби після операції		6-7 доби після операції		30 днів після операції	
			I гр. (n=19)	II гр. (n=17)	I гр. (n=19)	II гр. (n=17)	I гр. (n=19)	II гр. (n=17)	I гр. (n=19)	II гр. (n=17)
			1	2	3	4	5	6	7	8
1.	<b>CD3</b> (Т/л)	62,28 ±2,81	48,83 ±2,87 P1-2 ***	49,44 ±2,88 P1-3 ***	49,11 ±1,94 P1-4 ***	49,11 ±2,44 P1-5 ***	48,37 ±4,08 P1-6 ***	48,01 ±3,68 P1-7 *	44,28 ±4,063 P1-8 ***	51,28 ±1,18
2.	<b>CD4</b> (Т <sub>h</sub> )	39,8 ±3,12	25,58 ±2,7 P1-2 ***	28,66 ±2,42 P1-3 ***	29,44 ±2,07 P1-4 ***	29,11 ±1,28 P1-5 ***	31,87 ±2,83 P1-6 ***	28,26 ±2,01 P1-7 ***	27,28 ±3,55 P1-8 ***	31,58 ±2,52
3.	<b>CD8</b> (Т <sub>s</sub> )	21,4 ±2,51	21,75 ±1,64	20,44 ±1,96	26,88 ±1,17 P1-4 *** P2-4 *	23,77 ±1,11 P4-5 *	25,05 ±1,75 P1-6 *	23,8 ±2,07	23,57 ±2,74	25,21 ±2,07
4.	<b>CD16</b> (НК)	14,7 ±1,95	21,75 ±2,32 P1-2 *	19,14 ±2,14 P2-3 *	18,44 ±1,21 P1-4 ***	15,88 ±1,33	21,53 ±2,04 P1-6 *	16,7 ±1,50 P1-7 *	22,57 ±1,67 P1-8 ***	15,57 ±1,89
5.	<b>CD22</b> (В/л)	15,1 ±4,83	32,25 ±2,11 P1-2 ***	33,77 ±1,73 P1-3 ***	33,22 ±3,42 P1-4 ***	33,01 ±3,15 P1-5 ***	33,37 ±2,13 P1-6 ***	30,71 ±2,57 P1-7 ***	33,28 ±2,94 P1-8 ***	30,28 ±2,31 P1-9 ***

Примітка. \* - коефіцієнт вірогідності P < 0,05; \*\* - < 0,01; \*\*\* - < 0,001 (приведені тільки статистично вірогідні відмінності)

Таблиця 4

Параметри гуморальної ланки імунологічної реактивності у хворих на гіпертиреοїдні форми зобу до- та після оперативного втручання

№ п/п	Показник	Контроль (n=18)	До операції		1-3 доби після операції		6-7 доби після операції		30 днів після операції	
			I гр. (n=19)	II гр. (n=17)	I гр. (n=19)	II гр. (n=17)	I гр. (n=19)	II гр. (n=17)	I гр. (n=19)	II гр. (n=17)
			1	2	3	4	5	6	7	8
1.	<b>Ig G</b> (г/л)	10,26 ±0,15	13,79 ±0,63 P1-2 ***	11,23 ±0,95	14,27 ±0,68 P1-4 ***	11,74 ±0,93 P4-5 *	14,16 ±0,73 P1-6 ***	9,61 ±0,65 P6-7 *	12,67 ±1,24	12,05 ±1,75
2.	<b>IgA</b> (г/л)	1,91 ±0,12	1,98 ±0,25	1,75 ±0,13 P1-3 ***	2,26 ±0,22	1,79 ±0,19 P4-5 *	1,65 ±0,18 P1-6 ***	2,09 ±0,29	2,20 ±0,31	2,15 ±0,85 P3-9 *
3.	<b>IgM</b> (г/л)	1,52 ±0,05	1,07 ±0,04 P1-2 ***	1,18 ±0,03 P1-3 ***	1,22 ±0,11 P1-4 *** P2-4 *	1,08 ±0,01 P1-5 *** P3-5 *	1,15 ±0,06 P1-6 ***	1,09 ±0,05 P1-7 ***	1,2 ±0,04 P1-8 *** P2-8 *	1,39 ±0,35 P3-9
4.	<b>ЦІК</b> (г/л)	71,02 ±5,85	127,41 ±14,05 P1-2 *	117,41 ±11,34 P1-3 *	146,11 ±11,52 P1-4 ***	147,11 ±35,62 P1-5 *	167,4 ±4,07 P1-6 ***	154,4 ±6,78 P1-7 ***	124,42 ±17,92 P1-8 ***	98,5 ±14,5 P1-9 ***

Примітка. \* - коефіцієнт вірогідності P < 0,05; \*\* - < 0,01; \*\*\* - < 0,001 (приведені тільки статистично вірогідні відмінності)

Рівень IgM у хворих обох груп до оперативного втручання був вірогідно нижчим за контрольні показники. У найближчий післяопераційний період у хворих 1-ї групи він мав тенденцію до зростання, а у хворих 2-ї групи - майже не змінювався.

У віддалені строки після оперативного втручання рівень IgG та IgA у хворих 1-ї групи дещо перевищували контрольні показники, при чому більш суттєво, ніж у хворих 2-ї групи. Характерно, що концентрація ЦК, як прояв імунологічних реакцій у хворих з 2-ї групи через 30 діб після операції була вірогідно нижчою, ніж у хворих 1-ї групи.

Таким чином, проведені дослідження свідчать, що у хворих з гіпертиреодними формами зобу має місце зростання параметрів гуморальної ланки імунітету, при чому переважно за рахунок IgA та IgG. Оперативне втручання сприяє зростанню активності гуморальної ланки імунітету у найближчий післяопераційний період. Включення у комплексне післяопераційне лікування у цих хворих даларгіну суттєво зменшує цей процес, що є ще одним підтвердженням ефективності розробленого комплексного післяопераційного лікування хворих на різні форми гіпертиреодного зобу.

## Висновки

1. У хворих на гіпертиреодні форми зобу на фоні надмірної активації процесів пероксидного окиснення має місце суттєве пригнічення активності антиоксидантних систем. Оперативне втручання призводить до зниження активності процесів пероксидного окиснення та активації антиоксидантного захисту, однак навіть у віддалені терміни після оперативного втручання має місце дисбаланс між про- та антиоксидантними системами, що може бути однією з причин виникнення рецидиву тиреотоксикозу.

2. У хворих на гіпертиреодні форми зоба має місце дисбаланс у клітинній ланці та активація гуморальної ланки імунітету. Оперативне втручання сприяє зростанню активності гуморальної ланки імунітету у найближчий та віддалений післяопераційний періоди.

3. Включення у комплексне до- та післяопераційне лікування таких хворих даларгіну призводить до відновлення рівноваги між про- та антиоксидантними системами організму, сприяє більш вираженій нормалізації гуморальної ланки імунітету у віддалені терміни після операції.

## Перспективи подальших досліджень

Перспективними є дослідження цих процесів у більш віддалені періоди після оперативного втручання та порівняння їх з такими у хворих з рецидивами тиреотоксикозу.

**Література.** 1. Бондар П.М., Михальчишин Г.П. Йододефіцитні захворювання та їх профілактика // *Международ. эндокринолог. ж.* - 2006. - №4(6). - С.33-35. 2. Ванушко В. Э. Хирургическое лечение диффузного токсического зоба // *Пробл. Эндокринолог.* - 2006. - Т52. - №3. - С.50-56. 3. *Клиническая иммунология* / Под ред. А.В. Караулова. - М.: Медицинское информационное агентство, 2002. - 615 с. 4. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В. Е. Метод определения активности каталазы // *Лаб. дело.* - 1988. - №1. - С.16-19. 5. *Короткина Р.Н.*, Фомченков Е.П., Андреев В.И. и др. К вопросу о некоторых молекулярных механизмах антиоксидантного действия даларгина на печень в условиях холестеза в эксперименте // *Эксперим. биол. и мед.* - 1992. - №1. - С.38-40. 6. *Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник* / Под ред. Меньшикова В.В. - М.: Медицина, 1987. - 368с. 7. *Масляко В.А.*, Русак О.К., Кроха Н.В. та ін. Епідеміологічні аспекти патології щитоподібної залози в Чернівецькій області // *Международ. эндокринолог. ж.* - 2006. - №1(3). - С.34. 8. *Мецишен І.Ф.*, Пішак В.П., Польовий В.П. Метод визначення загальної антиоксидантної активності плазми (сироватки) крові // *Бук. мед. вісник.* - 2007. - Т. 11, № 3. - С.165-167. 9. *Мецишен І.Ф.* Метод визначення окислювальної модифікації білків плазми (сироватки) крові // *Бук. мед. вісник.* - 1999. - Т.2, №1. - С.187-197. 10. *Павловський М.П.*, Сироїд О.М., Коломійцев В.І та ін. Особливості діагностики і хірургічного лікування гіпертиреодних пацієнтів із вузлами у щитоподібній залозі // *Клін. ендокринолог. та ендокринна хірургія.* - 2002. - №1. - С.81 - 84. 11. *Пашиковська Н.В.* Маковійчук А.А., Оленович О.А. Імунний статус хворих на дифузний токсичний зоб // *Клін. та експериментал. патол.* - 2006. - Т.5, №1. - С.64-66. 12. *Романчишен А.П.*, Яковлев П.М. Функціональна активність тиреоїдного залишку у хворих, оперованих із приводу дифузного токсичного зоба // *Клін. ендокринолог. та ендокринна хірургія.* - 2004. - №1. - С.43 - 46. 13. *Сергиенко В.К.*, Боднарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. - М.: ГЭОТАР - МЕД, 2001. - 256 с. 14. *Стальная И.Д.*, Горишвили Т.Г. Метод определения малонового альдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // *Современный методы в химии.* - М.: Медицина, 1977. - С.66-68. 15. *Травина О.В.* Руководство по биохимическим исследованиям - М.: Медгиз, 1955. - 320с. 16. *Трошина Е.А.*, Абдулхабирова Ф.М., Юшков П.В. Функциональная автономия щитовидной железы // *Российский медицинский журнал: Науч.-практ. журн.* - 2006. - N1. - С.44-45. 17. *Трунин Е.М.*, Суаришвили Н.З., Мурт Л.Л., и др. Дисфункция щитовидной железы после оперативного лечения диффузного токсического зоба // *Клиническая патофизиология.* - 2005. - №1. - С.24-28. 18. *Харнас С.С.*, Ипполитов Л.И., Мамедова С.К. Отдаленные результаты хирургического лечения диффузного токсического зоба // *Анналы хирургии.* - 2007. - №3. - С.15-19. 19. *Черенько С.М.* Шляхи попередження специфічних ускладнень у хірургії щитоподібної та прищитоподібних залоз // *Клін. ендокринолог. та ендокринна хірургія.* - 2006. - N4. - С.5-6. 20. *Швед М.*, Пасечко Н., Мартинюк Л. та ін. Особливості порушень гемодинаміки, перекисного окислення ліпідів та імунного статусу у хворих на дифузний токсичний зоб у похилому віці // *Международ. эндокринолог. ж.* - 2006. - N1. - С.12-14. 21. *Шидловський В.О.*, Дейкало І.М., Шидловський О.В. та ін. Хірургічне лікування хворих на токсичний зоб // *Клін. ендокринолог. та ендокринна хірургія.* - 2005. - N4. - С.55-59. 22. *Cetinkaya A.*, Kurutas EB., Buyukbese MA. Et al. Levels of malondialdehyde and superoxide dismutase in subclinical hyperthyroidism // *Mediators Inflamm.* - 2005. - N1 P.57-59. 23. *Fadeyev V.* Clinical aspects of thyroid disorders in the elderly // *Thyroid Int.* - 2007. - №3. - P. 3-15. 24. *Kang A.S.*, Grant C.S., Thompson G.B. et al. Current treatment of nodular goiter with hyperthyroidism (Plummer's disease): Surgery versus radioiodine // *Surgery.* - 2002. - Vol.132. - P.916-923. 25. *Lampka M.*, Junik R., Nowicka A. et al. Oxidative stress markers during a course of hyperthyroidism // *Endokrynol Pol.* - 2006. - N57(3). - P.218-220. 26. *McDermott M.T.*, Woodmansee W.W., Haugen B.R. et al. The management of subclinical hyperthyroidism by thyroid specialists // *Thyroid.* - 2003. - Vol.13. - P.1133-1139. 27. *Pisanu A.*, Montisci A., Cois A. et al. Surgical indications for toxic multinodular goitre // *Chir. Ital.* - 2005. - N57(5). - P.597-606. 28. *Porterfield J.R.*, Thompson G.B., Farley D.R. et al. Evidence-based

management of toxic multinodular goiter (Plummer's Disease) // *World J Surg.* – 2008.- N.32(7).- P.1278-84. 29. *Rhos A., Rodriguez J.M., Balsalobre M.D. et al.* Results of surgery for toxic multinodular goiter // *Surg. Today.* – 2005.- N.35(11) P.901-906. 30. *Rhos A., Rodriguez J.M., Galindo P.J. et al.* Surgical treatment for multinodular goitres in geriatric patients // *Langenbecks Arch. Surg.* – 2005.- N.390(3). – P.236-242. 31. *Sarr A., Ndour M.M., Diop S.N., Ka C.M. et al.* Toxic nodular goiter // *Dakar. Med.* – 2007.- N.52(2).- P.135-140. 32. *Uchikov A., Nonchev B., Danev V. et al.* Results of the surgical treatment of thyrotoxicosis // *Khirurgia (Sofia).* – 2006. - N.(3).- P.9-11. 33. *Vilar H., Nobre E.L., Jorge Z. et al.* Hyperthyroidism in a hospital environment: 5-year evaluation // *Acta Med. Port.* – 2006.- N.19(4). - P.1295-1300.

#### АКТИВНОСТЬ ПРОЦЕССОВ ПЕРОКСИДНОГО ОКИСЛЕНИЯ И ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ У БОЛЬНЫХ НА РАЗНЫЕ ФОРМЫ ГИПЕРТИРЕОИДНОГО ЗОБА И ИХ КОРРЕКЦИЯ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ

*И. Ю. Полянський, Я. В. Гурла, М. І. Шеремет*

**Резюме.** В работе приведены результаты обследования 38 больных на разные формы гипертиреозидного зоба среди которых 14 с узловым токсичным зобом и 24 с многоузловым токсичным зобом. Всем больным проведены исследования состояния пероксидного окисления, антиоксидантной системы и системы иммунного контроля. Выявлена активация пероксидного окисления, снижение активности антиоксидантной системы и изменения в системе иммунологической защиты до- и после оперативного вмешательства. Проведен анализ вероятных причин возникновения у больных рецидива тиреотоксикоза в послеоперационном периоде. Предложены возможные пути коррекции рецидива путем включения в комплексное лечение даларгина.

**Ключевые слова:** гипертиреоз, тиреотоксикоз, иммунологическая активность, пероксидное окисление, антиоксидантная защита, даларгин.

#### ACTIVITY OF PEROXIDATION PROCESSES AND IMMUNOLOGICAL ACTIVITY IN PATIENTS WITH DIFFERENT FORMS OF HYPERTHYROIDAL GOITER AND THEIR CORRECTION IN THE PROCESS OF TREATMENT

*I.Yu. Poliansky, Ya. V. Hyrla, M. I. Sheremet*

**Abstract.** The results of examination of 38 patients on the different forms of hyperthyroidal goitre among which there were 14 patients with toxic nodular goitre and 24 with toxic multinodular goitre, are adduced in the article. The examination of peroxidation state, antioxidation system and of immune system control have been performed to all patients. Peroxidation activation, decrease reduction of antioxidant system activity and changes in the system of immunological protection of pre- and post operative interference have been revealed. The analysis of the probable causes of thyrotoxicosis recurrence in post-operative period has been carried out. The possible ways of the thyrotoxicosis recurrence correction by means of dalargin inclusion into the complex treatment have been suggested.

**Key words:** hyperthyroidism, thyrotoxicosis, immunological activity, peroxide oxidation, antioxidation defence, dalargin.

**Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)**

*Clin. and experim. pathol.* - 2010.- Vol.9, №2 (32).-P.84-90.

*Надійшла до редакції 25.05.2010*

*Рецензент – проф. О. І. Волошин*

*© І. Ю. Полянський, Я. В. Гурла, М. І. Шеремет, 2010*

УДК 618.145 – 022.1:618.177

**Л. М. Рак**Буковинський державний медичний  
університет, м. Чернівці**МІКРОБНА КОНТАМІНАЦІЯ ЕНДОМЕТРІЯ  
У ЖІНОК З БЕЗПЛІДДЯМ У ПРОГРАМІ  
ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ  
ТЕХНОЛОГІЙ****Ключові слова:** безпліддя, ендометрій, уrogenітальні інфекції, запалення.**Резюме.** Проведено мікробіологічне дослідження ендометрія в жінок з безпліддям у програмі з використанням допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) та в репродуктивно здорових жінок. Встановлено широкий спектр персистуючих збудників уrogenітальних інфекцій в ендометрії жінок із безпліддям та доведена необхідність діагностики мікробного ураження ендометрія в програмі підготовки до ДРТ ще до початку програми.**Вступ**

Невдачі застосування ДРТ можуть залежати, разом з багатьма відомими і поки невідомими причинами, також і від мікробних уражень статевих органів чоловіків і жінок [3]. Клінічна картина статевої інфекції характеризується нерідко млявим або латентним перебігом [4]. Важливим є своєчасне виявлення безсимптомних випадків захворювання. При підготовці пацієнтки до екстракорпорального запліднення з ембріотрансфером в порожнину матки (ЕКЗ з ЕТ) обов'язковим є мікробіологічне дослідження вмісту піхви і цервікального каналу на наявність збудників уrogenітальних інфекцій [7]. Питання необхідності мікробіологічного дослідження ендометрія в циклах ДРТ залишається поза увагою лікарів.

**Мета дослідження**

Вивчити особливості мікробіоценозу ендометрія пацієнток із безпліддям, включених у програму ДРТ, та в репродуктивно здорових жінок для оцінки можливого впливу інфекційного фактора на ефективність ДРТ та вирішення питання доцільності проведення мікробіологічних досліджень ендометрія в даного контингенту жінок. Оцінити діагностичну цінність гістероскопії в даному напрямку.

**Матеріал і методи**

Проведено всебічне обстеження 147 жінок 2-х груп: основної (103 пацієнтки з безпліддям різного генезу, яким планували застосовувати ДРТ – програму контрольованого зачаття, ЕКЗ з ЕТ, внутрішньоматкову інсемінацію в стимульованих циклах, а також при неефективності застосування перерахованих методик в нестимульованих циклах протягом 6 місяців) і контрольної (44 практично здорові жінки репродуктивного віку,

які народжували і не мали проблем із зачаттям). Серед пацієнток контрольної групи – жінки, яких обстежували перед операцією добровільної лапароскопічної стерилізації, в т.ч., при підозрі на патологію ендометрія (за даними УЗД) перед вилученням внутрішньоматкової спіралі). Основна група була розділена на дві підгрупи – I (18 пацієнток із безрезультатними спробами ДРТ в анамнезі та II (85 жінок із вперше запланованими ДРТ). Групи обстежених жінок були репрезентативними за віком (від 20 до 39 років), соціальною зайнятістю, наявністю соматичної патології. В анамнезі пацієнток I групи відмічено від однієї до шести безрезультатних спроб ДРТ, які проводилися в стимульованих циклах. Аналіз результатів їх застосування у цих жінок показав, в основному, порушення процесів імплантації (у 94,44% жінок).

Обстеження жінок було направлене на діагностику стану порожнини матки, ендометрія – їх анатомічного та функціонального стану, а також мікробного ураження слизової матки. Застосовували рідинну гістероскопію з використанням жорсткої оптики або фіброгістероскопа ("Karl Storz", Німеччина).

Мікробіологічні дослідження біопатів ендометрія були спрямовані на уточнення наявності збудників інфекції в ендометрії обстежуваних жінок, вивчення їх видового складу та популяційного рівня, провідних збудників запалення. У групу обстеження включали жінок з відсутністю явних ознак інфекції на момент обстеження. Для вивчення мікробіоценозу ендометрія досліджували гістеробіоптати ендометрія, які отримували в стерильних умовах під час гістероскопії. Біопсія ендометрія для проведення мікробіологічного дослідження проводилась за допомогою гістероскопічних щипців з патологічно змінених ділянок ендометрія, які візуально характеризува-

лись ознаками запалення – ділянки запальних нашарувань, яскраво гіперемовані, які при часто кровоточили при контакт з тубусом гістероскопа. Бактеріологічне дослідження біоптатів ендометрія культуральним методом проведено у 38 пацієнток основної групи і 29 жінок групи контролю; ідентифікацію збудників інфекцій, що передаються статевим шляхом (ЗПСШ) проводили за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). В основній групі діагностика хламідіозу проведена у 41 пацієнтки, мікоплазмозу – у 39, уреаплазмозу – у 39, герпетичної інфекції – у 38, цитомегаловірусу – у 21; в контролі, відповідно, на всі збудники обстежено 44 жінки, на цитомегаловірус – 15 пацієнток. При ідентифікації збудників урогенітальних інфекцій в ендометрії користувались рекомендаціями Маврова І.І. та співавт. [6] стосовно уніфікації лабораторних методів дослідження. В стерильних умовах на початку гістероскопії (до початку профілактичної антибіотикотерапії) біоптати ендометрія виводили через тубус операційного каналу гістероскопа. Для подальшого бактеріологічного дослідження біоптат вносили в пробірку з рідким поживним середовищем з подальшим висіванням досліджуваного матеріалу в чашки Петрі на тверді селективні поживні середовища, оптимальні для кожної групи мікроорганізмів. Для постановки ПЛР інший біоптат вносили в стерильну поліпропіленову пробірку на 1,5 мл типу “Eppendorf” із 100 мкл фізіологічного розчину, після чого проводили обробку клінічних проб та ампліфікацію ДНК згідно з методикою проведення ПЛР [6]. При культуральному дослідженні виділені мікроорганізми ідентифікували за морфологічними, тинкторіальними, культуральними та біохімічними властивостями відповідно до визначника бактерій Дж.Берджі (1997); проводили мікроекологічний аналіз результатів мікробіологічних досліджень – використовували показник індексу постійності (С), який характеризує ступінь домінування того чи іншого збудника гнійно-запального процесу і характеризується частотою виділення виду мікроорганізму в патологічному матеріалі, а також використовували показник зустрічання (Рі) для оцінки частоти виявлення популяцій різних мікроорганізмів у патологічному матеріалі (визначається числом штамів даного виду по відношенню до загальної кількості штамів, що виділені в обстежених жінок). Для оцінки інтенсивності контамінації ендометрія враховували ступінь росту (СР) мікроорганізмів на поживних середовищах [6]. Для вибору адекватної протизапальної терапії проводили визначення чутливості виділених мікроорганізмів до антибіотиків методом стандартних індикаторних дисків.

Статистичний аналіз отриманих даних проводили за методами варіаційної статистики. Достовірність вибіркової різниці вимірювали довірливим критерієм точності. При порівнянні невеликих вибірок застосовували непараметричний метод  $\chi^2$  (кутового перетворення Фішера). Величину  $p$  (достовірність різниці) визначали за таблицею Стюдента-Фішера. Різницю між середніми величинами, які порівнювалися, вважали достовірною при  $p \leq 0,05$ .

### Обговорення результатів дослідження

Результатами мікробіологічних досліджень встановлено достовірно вищу частоту контамінації ендометрія жінок основної групи патогенною та умовно-патогенною бактеріальною флорою (81,6 % (31) жінок, що на 71,2% перевищило таку в контрольній групі, де виділені лише умовно-патогенні мікроорганізми (у 10,3 % (3),  $p < 0,001$ ); ЗПСШ діагностовано лише в ендометрії пацієнток з безплідністю (у 12 (29,3 % жінок). Серед виявлених мікроорганізмів у жінок основної групи були: золотистий стафілокок (47,4%), дріжджоподібні гриби роду *Candida* (26,3%), кишкова паличка (13,2%), гонокок (10,5%) та епідермальний стафілокок (10,5%); серед ЗПСШ – хламідії (12,2%), мікоплазми (10,3%), уреаплазми (5,1%), цитомегаловірус (4,8%), вірус простого герпесу (2,6%); в 1 випадку (8,3%) виявлено асоціацію двох ЗПСШ (мікоплазми та цитомегаловірусу). В ендометрії 3-х репродуктивно здорових жінок виявлено лише умовно патогенні мікроорганізми – *S. aureus* (3,5%) та *C. albicans* (6,9%) у вигляді моноінфекції, в той час, як в основній групі значну частку (25,8%) склали 2–3-х-компонентні мікробні асоціації. Встановлено вищий ступінь мікробної контамінації ендометрія жінок з безплідністю в порівнянні з показниками в контрольній групі. Так, з ендометрія пацієнток основної групи виділено 41 штамп патогенних та умовно патогенних мікроорганізмів, в той час, як у жінок групи контролю – 3 штами, відповідно, інтенсивність контамінації (кількість штамів на одну жінку) склала 1,32 штами проти 0,1 штама в контролі. В основній групі контамінація ендометрія мікроорганізмами супроводжується II, III та IV СР, у той час, як в групі контролю виявлено лише II СР мікроорганізмів, що свідчить лише про персистенцію збудників інфекції в ендометрії, без ініціації ними запального процесу. Наявність випадків III і IV СР мікроорганізмів, виділених з ендометрія 19 (61,3 % жінок основної групи, свідчить про можливу етіопатогенетичну роль мікробів у виникненні патологічних процесів у слизовій оболонці матки.

Порівняльний аналіз результатів мікробіологічних досліджень ендометрія жінок I та II груп вказує на доцільність ідентифікації персистуючої в ендометрії патогенної та умовно патогенної мікрофлори та ЗПСШ у контингенту жінок обидвох груп (достовірної різниці між основними порівнюваними показниками не виявлено: 76,9 % та 84,0 % – частота інфікування бактеріальною флорою,  $p > 0,05$ ; з них у 70,0 % та 76,2 % жінок мала місце моноінфекція,  $p > 0,05$ ; у 30,0 % та у 23,8 % – асоціації мікроорганізмів,  $p > 0,05$ ; показник інтенсивності контамінації ендометрія мікроорганізмами – однаковий в обох групах – 1,3 штама; виділена мікрофлора виявилась однотипною, без достовірних відмінностей між частотою зустрічання: у групах порівняння – 46,2 % (6) та 48,0 % (12) випадків діагностики *S. aureus*,  $p < 0,05$ , 23,1 % (3) та 4,0 % (1) – *S. epidermidis*,  $p < 0,05$ ; 7,7 % (1) та 12,0 % (3) випадків *N. gonorrhoeae*,  $p < 0,05$ ; 7,7 % (1) та 16,0 % (4) – *E. coli*,  $p < 0,05$ ; 15,4 % (2) та 32,0 % (8) – частота зустрічання *C. albicans*,  $p < 0,05$ ). Аналіз видового складу ідентифікованих ЗПСШ в пацієнток I та II груп також показав однотипність виявлених збудників інфекції та відсутність достовірної різниці між частотою їх зустрічання (7,7 % проти 14,3 % хламідій; 7,7 % проти 11,5 % мікоплазм; 7,7% проти 3,9 % уреоплазм та 9,1 % проти 3,7 % вірусних агентів,  $p < 0,05$ ).

Оцінка популяційного рівня провідних збудників – умовно патогенних мікроорганізмів – показала, що *S. aureus* персистує в ендометрії в критичній популяції для умовно-патогенних мікроорганізмів (популяційний рівень –  $3,38 \pm 0,35$ ;  $C = 0,57$ ;  $KD = 61,35$ ), що доводить роль *S. aureus* у виникненні в ендометрії запального процесу. Виявлений популяційний рівень *E. coli* ( $2,93 \pm 0,16$ ) та *C. albicans* ( $2,21 \pm 0,28$ ) також підтверджує їх патогенетичну роль у запаленні ( $C = 0,11$  та  $0,10$ ;  $KD = 11,82$  та  $11,14$ , відповідно, для вказаних мікроорганізмів). *S. epidermidis* слід розглядати як мікроб, який контамінував біотоп і знаходиться на експотенціальній стадії розвитку (популяційний рівень  $1,3 \pm 0,01$ ;  $C = 0,03$ ;  $KD = 7,67$ ), або захисні сили макроорганізма стримують його проліферацію. Нами не вивчався популяційний рівень гонокока, оскільки даний мікроб є облігатно патогенним для досліджуваного біотопа.

Аналіз мікробіологічного обстеження 36 жінок основної групи та 29 жінок групи контролю, в яких була проведена діагностика всього спектра інфекційних агентів (як бактеріальної флори, так і збудників ППСШ) показав високу частоту інфікування ендометрія жінок основної групи – 83,3 % (30) випадків, що достовірно перевищило такі

показники в групі контролю, де виявлено лише умовно-патогенні мікроорганізми у вигляді моноінфекції в 10,3 % обстежених пацієнток ( $p < 0,001$  у порівнянні з основною групою). У 13 випадках (36,1 %) виявлено 2–3-членні асоціації бактеріальної флори зі ЗПСШ.

Жінкам, в яких діагностовано інфекційне ураження ендометрія, призначали протизапальну терапію за загальноприйнятими схемами в стандартних дозах, рекомендованих для лікування уrogenітальних інфекцій з урахуванням рекомендацій стосовно передгравідарної підготовки жінок до програми ДРТ [2,4,7]. Протимікробне лікування призначали усім пацієнткам, незалежно від інтенсивності контамінації ендометрія мікробними агентами, враховуючи доведену можливість загострення інфекції під впливом стимуляторів овуляції, самої вагітності, стресу [2,7].

## Висновки

1. Персистенція патогенної та умовно-патогенної бактеріальної мікрофлори має безумовний негативний етіопатогенетичний вплив на імплантаційні здатності ендометрія. Проведення мікробіологічного скринінгу ендометрія в програмі підготовки до допоміжних репродуктивних технологій є доцільним в усіх жінок – як при вперше, так і при повторно запланованих допоміжних репродуктивних технологіях.

2. Дослідження мікрофлори порожнини матки більш достовірно характеризує інфекційний агент, який підтримує хронічний запальний процес в ендометрії. Гістероскопія має значну діагностичну цінність в даному напрямку, дозволяє провести забір біоптатів ендометрія з порожнини матки для мікробіологічного дослідження без контамінації матеріалу флорою цервікального каналу, оскільки біоптати виводяться через операційний канал тубуса гістероскопа.

## Перспективи подальших досліджень

Подальше вдосконалення діагностики та лікування інфекційного ураження ендометрія в жінок із безпліддям в програмі ДРТ сприятиме підвищенню ефективності цієї складної програми.

**Література.** 1. Авраменко Н.В. Діагностика стану репродуктивної системи у неплідних пар з уrogenітальною інфекцією і тактика їх ведення / Н.В. Авраменко // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2001. – №1. – С. 82-85. 2. Адашкевич В.П. Інфекції, передавані статевим шляхом / В.П. Адашкевич. – М.: Медицина книга НГМА, 2001. – 415 с. 3. Башмакова М.А. Лабораторна діагностика генітальних інфекцій (клінічна лекція) / М.А. Башмакова, А.М. Савичева // Проблеми репродукції. – 2000. – №1. – С. 20-24. 4. Мавров І.І. Лечение хламидиоза и микоплазмоза: Информ.-метод. пособие [для врачей-дерматовенерологов] / И.И. Мавров, Г.И. Мавров. – Х.: Факт, 2000. – 24 с. 5. *Определитель* бактерий Берджи / [Хоулт Дж., Криг Н., Снейг П. и др.]; под ред. Дж. Хоулта. – [в 2-х то-

мах, пер. с англ.]. – М.: Мир., 1997. – С.800-811. 6. Уніфікація лабораторних методів дослідження в діагностиці захворювань, що передаються статевим шляхом / [П.І. Мавров, О.П. Белозоров, Л.С. Тацька та ін.]. – Х.: Факт, 2000. – 120 с. 7. Кулаков В.И. Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении женского и мужского бесплодия (теоретические и практические подходы) / Под ред. В.И. Кулакова, Б.В. Леонова. – М.: МИА, 2000. – 782с.

**МИКРОБНАЯ КОНТАМИНАЦИЯ ЭНДОМЕТРИЯ  
У ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ В ПРОГРАММЕ  
ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ  
ТЕХНОЛОГИЙ**

*Л. М. Рак*

**Резюме.** Проведены микробиологические исследования эндометрия у женщин с бесплодием в программе с использованием вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) и у репродуктивно здоровых женщин. Выявлен широкий спектр персистирующих возбудителей урогенитальных инфекций в эндометрии женщин с бесплодием, доказана необходимость диагностики микробного поражения эндометрия в программе подготовки к ВРТ еще до начала программы.

**Ключевые слова:** бесплодие, эндометрий, урогенитальные инфекции, воспаление.

**CONTAMINATION BY MICROORGANISMS  
OF THE ENDOMETRIUM IN FEMALE STERILITY  
IN A PROGRAM OF REPRODUCTIVE  
TECHNOLOGIES**

*L. M. Rak*

**Abstract.** A microbiological study of the endometrium in women with sterility in a program, using supplementary reproductive technologies (SRT) has been carried out. A persistence of pathogens of urogenital infections in the endometrium of the women under study has been established and the necessity of using these methods of examination in a program of preparation prior to the start of SRT has been proved.

**Key words:** sterility, endometrium, urogenital infections, inflammation.

**Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)**

*Clin. and experim. pathol. - 2010. - Vol.9, №2 (32). - P.91-94.*

*Надійшла до редакції 25.05.2010*

*Рецензент – проф. І. Й. Сидорчук*

*© Л. М. Рак, 2010*



УДК 616.329-007.271-089+616.329-001.37-06

С. О. Савві

ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії АМН України»  
м. ХарківБЕЗПОСЕРЕДНІ ТА ВІДДАЛЕНІ  
РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ  
ПІСЛЯОПІКОВИХ СТРИКТУР  
СТРАВОХОДУ**Ключові слова:** післяопікові стриктури стравоходу, оперативне лікування, безпосередні результати.**Резюме.** У статті наведено результати аналізу результатів лікування хворих з післяопіковими стриктурами стравоходу. Визначено, що впровадження нових та удосконалених методів консервативного та оперативного лікування дозволяє знизити частоту незадовільних результатів лікування післяопікових стриктур стравоходу III ступеня на 11,3%, IV ступеня - на 16,7%. Показано підвищення якості життя хворих після реконструктивно-відновлювальних операцій у порівнянні з дилатаційними методами лікування.**Вступ**

Лікування стриктур стравоходу, що розвиваються в результаті хімічного опіку, залишається однією з найбільш складних проблем хірургії [4, 6, 8]. Найчастіше використовується комплексний підхід, який включає дилатаційні процедури (бужування, балонна дилатація й стентування) [5, 8, 9], оперативні втручання (симптоматичні операції для забезпечення повноцінного ентерального харчування та реконструктивно-відновні операції) [2, 3, 6], а також різні методи консервативного симптоматичного та специфічного лікування (антибактеріальна, антисекреторна, антирефлюксна терапія, нормалізація загального гомеостазу та процесів репаративної регенерації) [1, 7, 8]. Базовими методами лікування в усіх випадках є дилатаційна терапія та реконструктивно-відновні операції. Їх переваги та недоліки обговорюються протягом багатьох років, однак, до останнього часу загальноприйнятої тактики лікування немає.

**Мета дослідження**

Вдосконалення тактики лікування хворих з хімічними опіками стравоходу в ранній термін (до 21 діб) після травми.

**Матеріал і методи**

Дослідження виконане на базі відділення хірургії стравоходу та шлунково-кишкового тракту ДУ «ІЗНХ АМНУ». Виконано ретроспективний та проспективний аналіз результатів 314 госпіталізацій 248 хворих з хімічними опіками стравоходу з 1993 по 2008 рр. Основним видом лікування в 147 (46,82%) випадках було бужування твердими бужами; в 141 випадках (44,90%) - вібра-

ційне бужування; в 17 (5,41%) - балонна дилатація; в 9 (2,87%) - стентування стриктури стравоходу. В 4 (7,69%) хворих у комплексі з вібраційним бужуванням використано місцеву аплікацію тіофосфаміду, в 5 (1,59%) - НВЧ-терапію. Реконструктивно-пластичні операції виконано у 42 хворих, у тому числі у 12 (28,57%) - езофагогастропластику; в 30 (76,92%) - пластику товстою кишкою. Крім цього, в 67 хворих (21,34%) виконано гастростомію: в 48 (15,29%) - як підготовчий етап перед реконструктивно-відновною операцією та у 21 (6,69%) - у комплексі лікування поряд з дилатаційною терапією. Один (3,50%) хворий оперований із приводу стравохідно-бронхіальних норниць і 6 (8,28%) - з приводу ятрогенних розривів стравоходу, що розвинулися після дилатаційних заходів.

Протягом останніх років в клінічну практику були впроваджені різноманітні інструментальні та технологічні удосконалення. Слід зазначити значну варіабельність постраждалих. Тому для порівняльного аналізу результатів лікування сформовано дві групи хворих: що знаходились на лікуванні у 1994-2003 р. (контрольна група - 159 хворих) та з 2004 по 2008 рр. (основна група - 89 хворих). В цих групах виконана оцінка безпосередніх результатів лікування пацієнта після кожної госпіталізації та оцінка віддалених результатів лікування окремих хворих через 3 і більше місяців після останньої госпіталізації.

При аналізі віддалених результатів оцінювали ступінь остаточної стриктури та дисфагії, тривалість ремісії, оперативні втручання, повторні госпіталізації, а також якість життя хворих за допомогою опитувальника SF-36. Оцінку віддалених результатів виконано у 42 пацієнтів основної групи.

**Обговорення результатів дослідження**

Результати порівняльного аналізу безпосередніх результатів лікування в основній та контрольних групах наведено у табл. 1. Як видно, статистично значимих відмінностей за частотою аналогічних результатів лікування між групами при всіх ступенях хімічного опіку не виявлено ( $P > 0,05$  відповідно до критерію  $\chi^2$ ). При поверхневих формах хімічного опіку (I та II ступеня) ми маємо практично однакову частоту аналогічних результатів лікування, однак, виявляється тенденція до зниження частоти незадовільних результатів при III та IV ступенях стриктури стравоходу: 16,7 та 57,6% в контрольній групі і 5,4% та 40,9% в основній групі, відповідно. Тобто, частота незадовільних результатів лікування при післяопікових стриктурах стравоходу III ступеня в період з 2004 до 2008 рр., порівняно з 1993-2003 рр., знизилася на 11,3%, IV ступеня - на 16,7%.

З урахуванням відсутності істотних відмінностей у тяжкості післяопікових стриктур можна вважати, що це поліпшення безпосередніх результатів пов'язано із впровадженням нових та удосконалених дилатаційних та оперативних методів лікування післяопікових стриктур.

У 42 пацієнтів основної групи додатково виконано аналіз віддалених результатів лікування та якості життя, з яких 16 - перенесли реконструктивно-відновні операції, а у 26 пацієнтів основним методом лікування була дилатаційна терапія (табл. 2). Віддалений результат у прооперованих хворих оцінено як гарний в 14 (88%) з 16 випадків. В одному випадку результат оцінено як задовільний у зв'язку з порушеннями моторно-евакуаторної функції шлунка, в одному випадку виявлено ознаки анасто-мозиту, якій вимагав стаціонарного лікування (незадовільний результат).

В групі пацієнтів після дилатаційної терапії гарний результат відмічено у 21 (80%) з 26 хво-

рих. У 3 випадках у пацієнтів зберігалися явища дисфагії, у двох випадках - незадовільний результат пов'язаний із ригідною швидкою рецидивуючою стриктурою. В усіх випадках пацієнти відмовились від деяких оперативних втручань.

Одним з об'єктивних методів оцінки результатів лікування є показник якості життя, що характеризує не стільки медичні аспекти лікування, скільки вплив захворювання на повсякденну активність хворого, його соціальну адаптацію та інших характеристик загального здоров'я. Можна відзначити, що оперовані пацієнти вірогідно вище оцінюють обсяг повсякденного фізичного навантаження і суб'єктивно можуть виконувати більше фізичне навантаження в порівнянні з пацієнтами, що потребують підтримуючої дилатаційної терапії ( $66,8 \pm 3,04$  і  $54,3 \pm 5,12$  балів відповідно). Відповідно вірогідно вище і показник RP, якій свідчить про те, що проблеми зі здоров'ям у меншому ступені обмежують повсякденну активність оперованих пацієнтів у порівнянні з неоперованими ( $72,4 \pm 3,93$  і  $47,2 \pm 6,10$  балів). Також вірогідно більш високим в оперованих хворих був показник загального стану здоров'я (GH)  $53,9 \pm 2,03$  і  $41,3 \pm 4,32$  бали відповідно, показник RE, якій свідчить про менший вплив емоційного стану на повсякденну діяльність ( $71,2 \pm 4,87$  і  $52,7 \pm 3,19$  бали відповідно) і показник життєздатності (VT -  $58,4 \pm 2,20$  і  $46,3 \pm 4,18$ , відповідно), якій свідчить про те, що оперовані хворі частіше відчували себе бадьорими та повними сил. Інші показники статистично значимих розходжень між аналізованими групами не мали.

Отримані дані можна пояснити відновленням післяоперативного втручання нормального транзиту їжі та відсутністю утруднень при прийманні їжі. Необхідно відзначити, що з 26 неоперованих пацієнтів 16 (61,5%) мали потребу в періодичній підтримуючій дилатаційної терапії. Крім цього, в

Таблиця 1

**Порівняльний аналіз безпосередніх результатів лікування в основній та контрольній групах**

Ступінь стриктури	Результат			Всього
	гарний	задовільний	не задовільний	
контрольна група				
I ступінь	2(100,0%)	-	-	2(1,3%)
II ступінь	43 (82,7%)	7(13,5%)	2 (3,8%)	52 (32,7%)
III ступінь	49 (68,1%)	11 (15,3%)	12(16,7%)	72 (45,3%)
IV ступінь	4(12,1%)	10(30,3%)	19(57,6%)	33 (20,8%)
Всього	98 (61,6%)	28(17,6%)	33 (20,8%)	159(100,0%)
основна група				
I ступінь	4(100,0%)	-	-	4 (4,5%)
II ступінь	22 (84,6%)	3 (11,5%)	1 (3,8%)	26 (29,2%)
III ступінь	32 (86,5%)	3 (8,1%)	2 (5,4%)	37(41,6%)
IV ступінь	4(18,2%)	9 (40,9%)	9 (40,9%)	22 (24,7%)
Всього	58 (65,2%)	17(19,1%)	14(15,7%)	89 (100,0%)

Таблиця 2

Віддалені результати лікування та якість життя пацієнтів з післяопіковими стриктурами стравоходу

Показник	Оперовані пацієнти (n=16)	Пацієнти після дилатаційної терапії (n=26)
Результат лікування:		
Гарний	14 (88%)	21 (80%)
задовільний	1 (6%)	3 (12%)
не задовільний	1 (6%)	2 (8%)
Якість життя:		
PF - Фізична активність	66,8±3,04*	54,3±5,12
RP- Роль фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності	72,4±3,93*	47,2±6,10
BP - Фізичний біль	64,8±3,09	61,3±6,25
GH - Загальне сприйняття здоров'я	53,9±2,03*	41,3±4,32
VT - Життєздатність	58,4±2,20*	46,3±4,18
SF - Соціальна активність	55,7±2,8	53,6±4,11
RE - Роль емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності	71,2±4,87*	52,7±3,19
MH - Психічне здоров'я	51,3±1,60	47,6±4,25

Примітка. \* - розходження з аналогічним показником у групі не оперованих хворих статистично достовірні ( $P < 0,05$  відповідно до критерію Мана-Уїтні).

ряді випадків, були якісні обмеження харчування. Це, у свою чергу, не дозволяє людині відчувати себе повністю здоровим, знижує емоційний фон та адекватне сприйняття життя.

Таким чином, аналіз віддалених результатів лікування післяопікових стриктур стравоходу свідчить про досягнення гарних і задовільних результатів більш ніж у 90% хворих. При цьому після реконструктивно-відновних операцій якість життя суб'єктивно хворими оцінювалася вище, ніж після дилатаційної терапії.

## Висновки

1. Нові та удосконалені пристрої та методики місцевої консервативної та дилатаційної терапії та оперативних втручань, які застосовуються в ранньому та пізньому післяопіковому періоді з урахуванням індивідуальних особливостей загальних та місцевих змін, сприяють підвищенню ефективності лікування, зменшують ризик ускладнень.

2. Застосування оригінальних методик оперативних втручань з використанням відеоторакокопічних технологій, двохетапних операцій та інтенсивної передопераційної підготовки дозволяє зменшити травматичність оперативних втручань та знизити ризик місцевих та загальних ускладнень.

3. Показники фізичного здоров'я якості життя хворих у віддаленому післяопераційному періоді є статистично значимо вищими порівняно з пацієнтами, які знаходяться на підтримуючих курсах дилатаційної терапії.

4. Впровадження удосконалених та розроблених методів впливу на процеси формування рубця, дилатаційної терапії, нових методів оперативних втручань дозволило знизити частоту незадовільних ре-

зультатів лікування післяопікових стриктурах стравоходу III ступеня на 11,3%, IV ступеня - на 16,7%.

## Перспективи подальших досліджень

Буде продовжено вдосконалення існуючих та пошук нових методів лікування післяопікових стриктур стравоходу.

**Література.** 1. Алахвердян А.С. Фактори ризику виникнення раних рестенозов при бужированні післяожогових стриктур пищевода: 8-й Славяно-Балтийский форум / А.С. Алахвердян, В.С. Мазурин, А.Г. Титов // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. - 2006. - №1-2. - С. 6. 2. Багіров М. М. Реконструктивно-пластична хірургія ускладненого поєднаного стенозу трахеї та стравоходу / М.М. Багіров, О.В. Сейковський, Р.І. Верещако // Клінічна хірургія. - 2007. - №2-3. - С. 42. 3. Бакіров А.А. Восстановительные операции при сочетанных ожоговых стриктурах пищевода и желудка / А.А. Бакіров // Хирургия. - 2001. - №5. - с. 19-23. 4. Двудцатилетний опыт форсированного бужирования рубцовых стриктур пищевода / Г.Л. Рагнер, В.И. Белоконов, А.Г. Еабазов [и др.] // Хирургия. - 1998. - №8. - С. 4-6. 5. Малоінвазивні методи лікування стенозу в стравоходу у дітей / Д.Ю. Кривченя, О.Г. Дубровш, В.П. Прутула [та ш.] // Шпитальна хірургія. - 2005. - №3. - С. 68-71. 6. Черноусов А.Ф. Хирургия пищевода / Черноусов А.Ф., Богопольский П.М., Курбанов Ф.С. - Москва: Медицина, 2000. - 352 с. 7. Effect of antioxidant therapy on collagen synthesis in corrosive esophageal burns / E. Gtinel, F. Caglayan, O. Caglayan [et al.] // Pediatr. Surg. Int. - 2002. - Vol. 18, N1. - P. 24-27. 8. Ferguson D.D. Evaluation and management of benign esophageal strictures / D.D. Ferguson // Dis. Esophagus. - 2005. - Vol. 18, N6. - P. 359-364. 9. Lew R.J. A review of endoscopic methods of esophageal dilation / R.J. Lew, M.L. Kochman // J. Clin. Gastroenterol. - 2002. - Vol. 35. - P. 117-126.

## НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПОСТОЖОГОВЫХ СТРИКТУР ПИЩЕВОДА

С. О. Савви

**Резюме.** В статье приведены результаты анализа результатов лечения больных с постожоговыми стриктурами пищевода. Определено, что внедрение новых и усовершенствованных методов консервативного и оперативного лечения позволяет снизить частоту неудовлетворительных результатов лечения постожоговых стриктур пищевода III степени на 11,3%, IV степени - на 16,7%. Показано повышение качества жизни больных после реконструктивно-восстановительных операций в сравнении с дилатационными методами лечения.

**Ключевые слова:** постожоговые стриктуры пищевода, оперативное лечение, непосредственные результаты.

## THE DIRECT AND REMOTE RESULTS OF TREATMENT POSTBURNED ESOPHAGEAL STRICTURES

S. A. Savvy

**Abstract.** The analysis results of treatment of patients with postburned esophageal strictures have been given in the article. It has been determined that introduction of new and advanced methods of conservative and operative treatment allows to lower frequency of unsatisfactory results of treatment of postburned esophageal strictures III degrees by 11,3 %, IV degrees - by 16,7%. Improvement of quality of a life of patients after reconstructively-regenerative operations in comparison with dilatations treatment methods is shown.

**Key words:** postburned esophageal strictures, operative treatment, direct results.

Academy of medical sciences of Ukraine Institute of general and urgent surgery (Kharkov)

Clin. and experim. pathol. - 2010. - Vol.9, №2 (32). - P.95-97.

Надійшла до редакції 25.05.2010

Рецензент – проф. В. П. Польовий

© С. О. Савви, 2010

УДК 616.314.17.-008.1-031.81.-092-07:612.017.1

**И. Е. Сергеева**  
**А. В. Борисенко**

Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца

## ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ИССЛЕДОВАНИЙ В КЛИНИКЕ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА

**Ключевые слова:** ГП (генерализованный пародонтит), функциональная активность фагоцитирующих клеток, моноклональные антитела.

**Резюме.** Авторами исследовано функциональное состояние маркеров неспецифического иммунитета и показатели Т-клеточного иммунного ответа в зависимости от характера течения генерализованного пародонтита (ГП). Определены количественные характеристики и проведен их сравнительный анализ в изучаемых физиологических средах на местном и системном уровнях. Не выявлена прямая корреляционная связь между параметрами ФИ, ФЧ, НСТ-тестом, ЛФ, SLPI и содержанием моноклональных антител Т-лимфоцитов соответственно в сыворотке крови, лизатах содержимого пародонтальных карманов, смешанной ротовой жидкости, секрете *gl.Parotis* в зависимости от характера течения ГП. Это обуславливает дальнейшие исследования для изучения механизмов регуляции иммунного ответа у больных ГП разного течения.

### Вступление

Полость рта может рассматриваться как комплексная многогранная экологическая система, в которой все компоненты находятся в динамическом состоянии, когда внешние (биологические, социальные) и внутренние факторы (пародонт, слюна, бактериальное сообщество и т.д.) находятся в соподчинении, при выраженной регуляции локальным иммунитетом. Понятие экологической системы полости рта в настоящее время стало расширяться, учитывая новые возможности современных методов исследования.

С микробиологической точки зрения стало очевидным, что стабильное микробное сообщество вытесняет многие агенты из полости рта, поддерживая равновесие, однако между различными видами микроорганизмов обнаружена кооперация пародонтопатогенов, которые способны к адгезии и развитию воспалительных процессов [1, 2].

Иммунологическими методами установлено, что существует сложная, многоуровневая система взаимодействия бактерий, вирусов и эпителиальных клеток, в которую входят цитокины, лиганды рецепторов апоптоза, ростовые факторы, бактериальные метаболиты бактерий, TLR - (toll like Resceptor), определяющие инвазию бактерий в клетку [3, 6, 7, 8]. В настоящее время, обнаружена обратная связь между развитием микробного сообщества – его активностью и выделением слюны (микрофлора может вызывать гипосаливацию). Работами показано, что лейкоциты не фа-

гоцитируют бактерии, которые взаимодействуют с рецепторами адгезии, что позволяет микроорганизмам сформировать пиноцитозный карман и внедриться в клетку эпителия [4, 5].

В ответ на бактериальные пептидогликаны, эпителиоциты полости рта синтезируют цитокины, антимикробные пептиды дефенсины, являясь составной частью природной, нативной резистентности. С другой стороны, бактерии синтезируют липополисахариды (ЛПС) и вызывают повреждение клеток: окислительный стресс, выброс NO-синтазы и фрагментацию ДНК митохондрий. Липотейховые кислоты (ЛТК), стимулируют выработку провоспалительных цитокинов, повышают экспрессию различных иммунных факторов, что вызывает обратную защитную реакцию со стороны клеток эпителия (синтез цитокератина, инволюкрина, филагрина и т.д.). Эпителий регулирует миграцию клеток иммунной системы в просвет ротовой полости и обратно в ткани [12].

Слюна, как составная часть экологической системы полости также принимает активное участие в балансе про- и противовоспалительных процессов. В слюну попадает около 1 млн. лейкоцитов каждую минуту, из них 90% - полиморфноядерных нейтрофильных лейкоцитов.

Лактоферрин – белок, местно секретируемый полиморфноядерными нейтрофилами, способный связывать железо, за счет чего обладает бактериостатической активностью. Связывая железо, он делает его недоступным для бактериального метаболизма.

В иммуномодулирующих эффектах бактерий участвует серпин - ингибитор сериновой протеазы – эукариот, а со стороны лейкоцитов экспрессируется SLPI (Secretory leukocyte protease inhibitor). Сиалопротеины стимулируют лейкоциты, макрофаги к выработке ФНО- $\alpha$ , МІР-2 и других хемоаттрактантов, которые привлекают нейтрофилы в очаг воспаления. В свою очередь, лейкоциты вырабатывают серин-антипротеазы, ингибиторы эластазы – SLPI. Контакт нейтрофилов с материалом сопровождается выбросом реактивных метаболитов кислорода, окислительным взрывом клеток (что имеет непосредственное отношение к патогенезу хронического воспаления). Миелопероксидаза нейтрофилов активируется TLR, повышается экспрессия цитокинов и выброс эластазы. Кроме того, эти радикалы способствуют асептическому воспалению полости рта, активации протеаз и апоптозу клеток полости рта [9, 10, 11].

Таким образом, экологическая система полости рта балансирует между иммунным ответом и толерантностью к антигенам. Конечный ответ, вероятнее всего, будет определяться «взаимным переходом качественных характеристик в количественные» - интенсивностью воздействия того или иного фактора. Бактерии способствуют активности локального иммунитета, в то же время и супрессируют регуляторные лимфоциты, что сопровождается выживанием бактерий в условиях активного действия иммунной системы.

### Цель исследования

Определить динамику секретируемых факторов, влияющих на показатели местного иммунитета, способствующие стабилизации размножению микроорганизмов в полости рта у пациентов генерализованным пародонтитом, для совершенствования механизмов защиты тканей пародонта.

### Материал и методы

Обследовано 168 пациентов (20-50 лет) с диагнозом: генерализованный пародонтит I-II степени, хронического и обострившегося течения и 24 человека того же возраста, которые составили контрольную группу. Постановка диагноза соответствовала классификации болезней пародонта (проф. Н.Ф.Данилевский, 1994). Пациенты обследованы в стоматологической клинике НМУ имени А.А.Богомольца и лабораториях института «Проблем патологии» при НМУ, г. Киев. Проведена общепринятая методика обследования: клинические, индексные показатели, рентгенологические, иммунологические.

Материал исследования: 1) периферическая кровь пациентов из локтевой вены; 2) смешанная ротовая жидкость (СРЖ) – надсадочная фракция после цитрифугирования; слюна, полученная из gl.Parotis; гомогенаты содержимого пародонталь-

ных карманов. Определены показатели функциональной и бактериальной активности лейкоцитов: фагоцитарный индекс (ФИ), фагоцитарное число (ФЧ), НСТ-тест; количество лактоферрина, SLPI.

Исследовались лимфоциты с маркерами CD3+, CD4+, CD8+, CD19+. Использованы моноклональные антитела, полученные в Институте экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии имени Р.Е.Кавецкого (г.Киев). Исследования проводились методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием МКАТ, на флуоресцентном микроскопе «Olympus» в проходящем свете фазово-контрастной оптике, длина волны 495 нм, когда выявляется максимальная флюоресценция метки в лунках, где происходит реакция антигена с антителом.

Фагоцитарная активность нейтрофилов изучалась на основании определения процента фагоцитирующих клеток и микробного числа, использована убитая культура *Staphylococcus aureus* штам 209 (музей кафедры микробиологии НМУ). Бактерицидную активность фагоцитирующих клеток определяли тестом с нитросиним тетразолам. Использован метод радиальной иммунодиффузии в агаровом геле по Manchini для определения уровня Ig, в модификации Simmons (1971). Количество SPLI и лактоферрина определяли иммуноферментным методом, используя тест-системы производства «Hucult biotechnology» Human SPLI (Нидерланды) и Новосибирск «Вектор-Бест», в соответствии с инструкциями от производителей.

Статистическая обработка проводилась методом вариационной статистики, используя программу «Microsoft Excel», достоверность по критерию Стьюдента считалась при ошибке -  $P \leq 0,01-0,05$ .

### Обсуждение результатов исследования

По общепринятым показателям клинического анализа крови у больных ГП I-II степени, не зависимо от характера течения заболевания, микроскопически выявлена тенденция к увеличению гранулоцитов - нейтрофилов, по сравнению с данными контрольной группы. Статистически значимых, достоверно дифференциально-диагностических показателей по данным исследования не зарегистрировано. Однако, установлено, что функциональная активность лейкоцитов имеет вектор направленности на увеличение, что составило: ФИ – на 10-12%, ФЧ – до 14%, по сравнению с показателями контроля.

Бактерицидная активность фагоцитирующих клеток определяется системами ферментативной и неферментативной природы, активность которых может быть обусловлена зависимым и независимым от кислорода механизмами. Среди кислороднезависимых систем бактерицидности выделено определение лизоцима, лактоферрина, SPLI; кислородзависимая – НСТ-тест.

Спонтанне НСТ-тест, как информативный цитохимический метод антибактериальной активности фагоцитирующих клеток, с интактными ПМЯЛ, не подвергавшимися воздействию стимуляторов, отражает степень функционального раздражения фагоцитирующих клеток *in vivo*. У больных ГП I-II степени, хронического и обострившегося течения, нами не определены четкие закономерности изменения этого показателя у пациентов, которые бы отражали достоверно диагностические значения, в зависимости от степени тяжести заболевания и его характера течения. Однако, у 87% пациентов ГП I-II степени, хронического и обострившегося течения выявлены изменения в периферической крови, по данным результатов обследования «Иммунологической карты»: показатели, которые определялись в пределах нижней границы нормы или имели тенденцию к закономерному снижению суммационной оценки потенциальной активности фагоцитирующих клеток, что характеризовало степень ограниченной готовности организма к завершеному фагоцитозу. Так, не зависимо от течения ГП зарегистрировано повышение ФИ – на 10-15%, ФЧ до 14% на фоне увеличения количества гранулоцитов (по сравнению с контрольной группой), что может свидетельствовать о низких показателях функциональной активности нейтрофилов, или о высокой функциональной способности местного иммунного ответа, позволяющего компенсировать процессы альтерации, экссудации или пролиферации в тканях пародонта, удерживая системный уровень и дифференциацию Т-клеточного ответа. Показатели ФИ, ФЧ, НСТ-теста, реакция бласттрансформации РБТЛ с ФГА (ранее описано в предыдущих исследованиях) не являясь, каждый сам по себе, выраженным дифференциально-диагностическим признаком, характерным для определения степени тяжести ГП и течения заболевания, в целом – характеризуют тенденцию организма к снижению бактерицидной функции фагоцитов, и таким образом, предопределяет необходимость и целесообразность использования других методов обследования больных, с учетом многокомпонентных стадий процесса фагоцитоза.

Дальнейшим направлением в исследованиях было определение в сыворотке крови железосодержащего белка – лактоферрина, который несет защитные функции и может быть, до известной степени, показателем остроты процесса. Его концентрация была достоверно выше у всех больных ГП, не зависимо от степени тяжести дистрофически-воспалительного процесса, по сравнению с показателями контрольной группы. При сравнительном анализе характера течения заболевания, выявлена достоверная тенденция повышения концентрации лактоферрина в 1,8-3,8 раза у больных ГП I-II степени обострившегося течения, в пери-

од обследования пациентов. Показатель системной антипротеазной активности лейкоцитов – SPLI также имел дифференциально-диагностическое значение, для определения активности воспалительного процесса и мобилизации выраженной реакции организма на деструктивные изменения в тканях пародонта. Зарегистрированы достоверные различия концентрации SPLI в сыворотке крови, в зависимости от характера течения заболевания: при обострившемся течении ГП – увеличение в 1,7 раза (по сравнению с контролем) и до -25% - при хроническом течении ГП. Активацию синтеза ингибиторов эластаз-сериновых протеаз в периферической крови при обострении процесса в пародонте, можно трактовать как один из системных сигнальных тестов адаптированного иммунного ответа, при активации, дифференциации и пролиферации Т-клеточного ответа. В связи с этим, необходимо исследовать происходит ли активация Т-клеточного ответа у больных ГП в разные периоды заболевания в сравнительных характеристиках антигенов: CD3 – ассоциированных с Т-клеточным рецептором; CD4 – хелперных и воспалительных Т-клетках (около 2/3 периферических Т-клеток); CD8 – цитотоксических Т-клетках (около 1/3 периферических Т-клеток); CD19 – В-клетках.

Количественная динамика (показатели контрольной группы указаны в скобках) CD3 (40-65%), CD4 (25-35%), CD8 (17-25%), CD19 (17-30%) в периферической крови пациентов ГП I-II степени представлены на рис.1, рис.2.

Результаты показали, что существенных изменений в количестве CD3+, CD4+, CD8+, Т-лимфоцитов и CD19+ - В-лимфоцитов в периферической крови больных ГП не выявлено.

Однако, при сравнительном анализе тождественных исследуемых показателей отмечается вектор снижения количества CD3+ Т-лимфоцитов, причем более выражено у пациентов с обострившемся течением ГП, при хроническом течении характерны стабильно низкие показатели (в пределах нижней границы контроля) 42-48%.

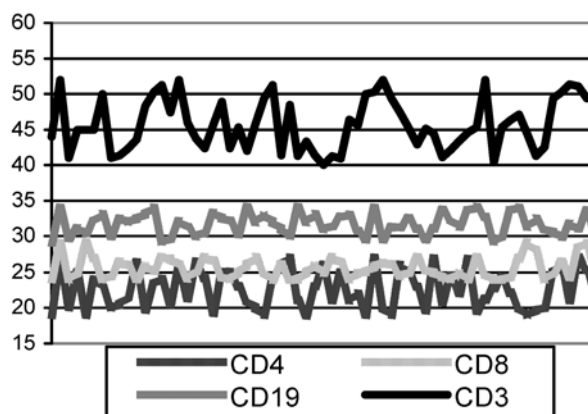


Рис. 1. Показатели CD у больных ГП I-IIст. обострившегося течения

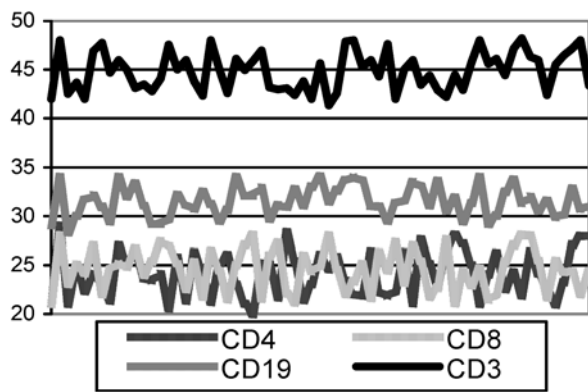


Рис. 2. Показатели CD у больных ГП I-II ст. хронического течения

Абсолютные показатели, Т-хелперов – CD4+ лимфоцитов в обеих группах обследованных снижены, лишь достигая нижней границы нормы, причем такая закономерность больше характерна при обострении ГП. Относительное количество цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитов имеет тенденцию к увеличению, выходя за пределы верхней границы нормы. Такая динамика показателя более выражена у больных с обострившемся течением ГП. Существенных изменений в количестве В-лимфоцитов не выявлено, однако в целом относительные соотношения CD19+ у больных ГП хроническим течением имело вектор направленности к верхней границе контроля.

Таким образом, выявленные количественные изменения в клеточном составе периферической крови, свидетельствовали о наличии превалирования воспалительных и цитотоксических Т-лимфоцитов как при хроническом, так и при обострившемся течении ГП. Такой процент клеток, экспрессирующих указанные поверхностные структуры в периферической крови больных, предполагает дополнительное изучение исследуемых показателей в гомогенате пародонтальных карманов, что даст возможность топически оценить особенности проявления воспаления и активности иммунного ответа.

При дальнейшем микроскопическом исследовании функциональной активности лейкоцитов в гомогенатах содержимого пародонтальных карманов при проведении закрытого кюретажа выявлено у больных при обострившемся течении ГП на фоне снижения количества гранулоцитарных лейкоцитов и увеличения лимфоцитов определяется повышение ФИ до 45%, ФЧ до 70%, что является достоверным дифференциально-диагностическим признаком функциональной активации, нейтрофилов. При хроническом течении дистрофически-воспалительного процесса, местно на фоне снижения количества лимфоцитов и увеличения количества нейтрофильных гранулоцитов выявлено увеличение ФИ до 12%, а ФЧ на 13,85%, по сравнению с показателями в контрольной группе, что не

может расцениваться как достоверный дифференциально-диагностический признак активности неспецифического противинфекционной защиты в ответ на клиническое воспаление.

Исследование количества SPLI в смешанной ротовой жидкости и слюне из gl.Parotis выявили достоверно значимые результаты. Содержание сериновых антипротеаз, секретируемых лейкоцитами в смешанной ротовой жидкости у больных ГП обострившегося течения отмечается в 4 раза меньше, а при хроническом течении заболевания в 2 раза снижено, по сравнению с контролем.

Этот показатель опосредованно характеризует активность эластазы в тканях пародонта, которая превалирует при местных воспалительных процессах, учитывая, что синтез SPLI в секрете околоушной слюнной железы компенсаторно выше показателей нормы. При хроническом течении ГП экспрессия SPLI из околоушной слюнной железы увеличивается на 20% по сравнению с данными контроля.

Количество лактоферрина в смешанной ротовой жидкости у больных ГП I-II степени, обострившегося течения увеличено до 4 раз, по сравнению с данными контроля, и в пределах нормы содержится в чистой слюне, полученной из протока околоушной слюнной железы. При хроническом течении ГП, содержание лактоферрина удерживается выше верхней границы контроля до 80%, что побуждает прийти к выводу о проведении дополнительных исследований с учетом показателей индексов гигиены и пародонтальных индексов.

Среди различных субпопуляций Т-лимфоцитов особое место занимают функциональные иммунорегуляторные CD4+, CD4- Т-хелперы: Th 1-Th 2, Th 1 содействуют пролиферации TCD8+ в эффекторных при развитии иммунного ответа клеточного типа, а Th 2, способствующие превращению В-лимфоцитов в антителообразующие клетки при гуморальном иммунном ответе. В гомогенате пародонтальных карманов было установлено снижение CD3+ Т-лимфоцитов при обострившемся течении ГП I-II степени на 25-29%, по сравнению с содержанием CD3+ у больных с хроническим течением заболевания. Количество CD4+ достоверно было снижено до 2 раз у пациентов с обострившемся течением ГП, по сравнению с хроническим течением заболевания. Показатели CD8+ Т-лимфоцитов не имели столь достоверной статистической разницы, в зависимости от характера течения ГП в день первого обследования пациентов, однако установлен вектор направленности на снижение до  $13,24 \pm 0,71$  зарегистрирован при хроническом течении ГП, по сравнению с показателями при обострившемся течением. Разница значений CD19+ В-лимфоцитов была статистически достоверна выше, по сравнению с показателями контроля. Однако, в зависимости от характера течения ГП колебания количества моноклональных антител CD19+ составило 7%.

**Выводы**

1. Функциональная способность, соотношение показателей ФИ, ФЧ, НСТ-теста, SPLI позволяют выявить разницу этих показателей в зависимости от течения генерализованного пародонтита.

2. Различия в функциональной способности фагоцитирующих клеток в зависимости от течения генерализованного пародонтита, позволяют сделать вывод о целесообразности морфологического изучения микроокружения тканей, где происходят эти функциональные изменения.

3. Сравнительный анализ тождественных показателей в сыворотке крови больных и соответственно в биологических средах, окружающих ткани пародонта позволяет прийти к выводу об неоднозначности трактовки полученных результатов и необходимости дополнительных исследований по изучению маркеров, контролирующих формирования иммунологического ответа и экспрессии молекул внутриклеточной адгезии и экстрацеллюлярного комплекса, которые необходимы для понимания сущности процесса распознавания пародонтопатогенных антигенов, а в конечном итоге для общего контроля за иммунологическим гомеостазом больных ГП.

**Перспективы дальнейших исследований**

В дальнейшем стоит провести множественный корреляционный анализ особенностей лабораторных показателей и клинического течения генерализованного пародонтита для выявления прогностических тестов характера течения и активности дистрофически-воспалительного процесса, обусловленные изучением механизмов иммунных ответов на местном и системном уровнях

**Литература.** 1. Григорьян А.С. Ключевые звенья патогенеза заболеваний пародонта в свете данных цитоморфометрического метода исследования / А.С.Григорьян, А.И.Грудянов // Стоматология. – 2001. - №1. – С.5-8. 2. Мащенко И.С. Определение бактерицидного и антиоксидантного потенциала нейтрофильных гранулоцитов у больных генерализованным пародонтитом. / И.С.Мащенко, Е.В.Сербиненко // Современная стоматология. – 2003. - №1. – С.51-53. 3. S.I.Tobon-Arroyave, P.E.Jaramillo-Gonzalez, D.M.Isaza-Guzman. Correlation between salivary IL-1 $\beta$  levels and periodontal clinic status. // Archives of oral biology. – 2008. – 53. – p.346-352. 4. Garlet G.P., Martins W.Jr, Fonseca D.F., Ferreira B.R., Silva J.S. Matrix metalloproteinases, their physiological inhibitors and osteoclast factors are differentially regulated by the cytokine profile in human periodontal disease. // J Clin Periodontol. – 2004. – 31. – P.671-679. 5. Garlet G.P., Avila-Campos M.J., Milanezi C.M., Ferreira B.R., Silva J.S. Actinobacillus actinomycetemcomitans-induced periodontal disease in mice: patterns of cytokine, chemokine, and chemokine receptor expression and leukocyte migration. // Microbes Infect. – 2005. – 7. – P.738-747. 6. Ma J., Chen T., Mandelin J., Ceponis F., Miller N.E., Hukkanen M., et al. Regulation of macrophage activation. // Cell Mol Life Sci. – 2003. – 60. – P.2334-2346. 7. T.A.Silva, G.P.Garlet, S.Y.Fukada, J.S.Silva, F.Q.Cunha, Chemokines in Oral Inflammatory Diseases: Apical Periodontitis and Periodontal Disease. // Journal of Dental

Research. – 2007. - 86, N4. - ProQuest Medical Library. – P.306-316. 8. T.Honda, H.Domon, T.Okui, K. Kajita, R.Amanuma and K.Yamazaki. Balance of inflammatory response in stable gingivitis and progressive periodontitis lesions. // British Society for immunology, Clinical and Experimental immunology. – 2006. – 144. – P.35-40. 9. Wuiff H., Calabresi P.A., Allie R., Yun S., Pennington M., Beeton C., et al (2003b). The voltage-gated Kvl.3 K(+) channel in effector memory T ceils as new target for MS. // J Clin Invest. – 2003. – 111. – P.1703-1713. 10. Duits L.A., Ravensbergen B., Rademaker M., Hiemstra P.S. and Nibbering P.H. Expression of  $\gamma$ -defensin 1 and 2 mRNA by human monocytes, macrophages and dendritic cells. // Immunology. – 2006.v – 106. – P.517-525. 11. Lee S.K., Lee S.S., Hirose S. et al. (2002) Elafin expression in human fetal and adult submandibular glands. Histochem. // Cell Biol. – 2002. – 117. – P.423-430. 12. Pestka S., Krause C.D., Sarkar D., Walter M.R., Shi Y., Fisher P.B. Interleukin-10 and related cytokines and receptors. // Annu Rev Immunol. – 2004. – 22. – P.929-979.

**ДІАГНОСТИЧНІ МОЖЛИВОСТІ ВИКОРИСТАННЯ ІМУНОЛОГІЧНИХ МАРКЕРІВ ДОСЛІДЖЕНЬ У КЛІНІЦІ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ**

*I. Є. Сергєєва, А. В. Борисенко*

**Резюме.** Авторами досліджено функціональний стан маркерів протиінфекційного захисту та показники Т-клітинного імунної відповіді залежно від характеру перебігу генерализованого пародонтиту. Визначено кількісні характеристики та проведено їх порівняльний аналіз в досліджуваних фізіологічних середовищах на місцевому та системному рівнях. Не виявлений прямий кореляційний зв'язок між параметрами ФИ, ФЧ, НСТ-тестом, ЛФ, SLPI і вмістом Т-лімфоцитів відповідно в сироватці крові, лізату вмісту пародонтальних кишень, змішаної ротової рідини, секреті gl.Parotis залежно від характеру перебігу ГП. Це обумовлює подальші дослідження для вивчення механізмів регуляції імунної відповіді у хворих на ГП різного перебігу.

**Ключові слова:** генерализований пародонтит, функціональна активність фагоцитуючих клітин, моноклональні антитіла.

**DIAGNOSTIC POSSIBILITIES OF USING IMMUNOLOGICAL MARKERS STUDIES IN THE CLINICAL PICTURE OF GENERALIZED PERIODONTITIS**

*I. E. Sergeeva, A. V. Borisenko*

**Abstract.** The authors investigated the functional state of the markers of antiinfectious protection and indices of T-cell immune response, depending on the nature of the flow of generalized periodontitis cause. The quantitative characteristics and their comparative analysis in the studied physiological environments have been determined on the local and systemic levels. No direct correlative connection between the parameters of FI, phagocytes, NBT test, Lf, SLPI, and the content of monoclonal antibodies of T lymphocytes in the serum, lysates from contents of periodontal pockets, mixed oral fluid, gl.Parotis secret depending on the nature course has been revealed. This leads to further studies to explore the regulation mechanisms of the immune response in patients with PEs of different course.

**Key words:** periodontitis, the functional activity of phagocytic cells, monoclonal antibodies.

**O.O.Bohomolets National Medical University (Kyiv)**

*Clin. and experim. pathol. - 2010. - Vol.9, №2 (32). -P.98-102.*

*Надійшла до редакції 25.05.2010*

*Рецензент – проф. І. Й. Сидорчук*

*© І. Е. Сергєєва, А. В. Борисенко, 2010*



УДК 616.831-005.4:616.379-008.64]:577.1-019

С. С. Ткачук  
О. М. ЛеньковБуковинський державний медичний  
університет, м. ЧернівціЕКСПРЕСІЯ БІЛКІВ HIF-1 $\alpha$ , P53 ТА BCL-2  
В ГОЛОВНОМУ МОЗКУ ЗА УМОВ  
ДВОБІЧНОЇ КАРОТИДНОЇ ІШЕМІЇ-  
РЕПЕРФУЗІЇ НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ  
В САМЦІВ-ЩУРІВ**Ключові слова:** каротидна ішемія-  
реперфузія, головний мозок,  
цукровий діабет, Hif-1 $\alpha$ , p53, Bcl-2.**Резюме.** Досліджено вплив двобічної каротидної ішемії-реперфузії головного мозку на рівні експресії білків Hif-1 $\alpha$ , p53 та Bcl-2 у корі лобової частки та різних полях гіпокампа при стрептозотоцин-індукованому цукровому діабеті в самців-щурів. Ішемія-реперфузія на тлі цукрового діабету підвищує експресію білків Hif-1 $\alpha$  і Bcl-2 в корі лобової частки. У гіпокампі за цих же умов зростає експресія білків p53 та Bcl-2.**Вступ**

Гостра ішемія головного мозку є надзвичайно важливою медичною й соціальною проблемою. У більшості країн інсульт посідає 2–3 місце в структурі загальної смертності населення [2, 11]. Особливо важливим є те, що зростання даної патології має місце в осіб працездатного віку. Таким чином, гостра ішемія головного мозку багато в чому є визначальною щодо рівня здоров'я й тривалості життя, тим більше, що ішемічні пошкодження мозку можуть бути наслідком не лише судинної патології, але й черепно-мозкових травм, судинно-серцевих захворювань, системних порушень метаболізму. До останніх належить цукровий діабет (ЦД), ускладнення якого часто призводять до ішемічних станів головного мозку [6].

В останні роки значну увагу дослідників привертає реакція геному на різні патологічні стани. Так, досліджуються гени раннього реагування, гени, що кодують білки теплового шоку і молекули універсальних регуляторів клітинних процесів, а також гени, які контролюють процеси програмованої клітинної смерті [1, 2, 3, 7-9]. Для наших досліджень ми обрали білки, що експресуються генами Bcl-2, p53 і Hif-1 $\alpha$ . Зміни в синтезі цих протеїнів за умов ішемії та різних порушень метаболізму активно вивчаються [4, 5, 10]. Проте інформації про таку реакцію за умов поєднання цукрового діабету і ішемії-реперфузії головного мозку ми не знайшли, що обумовлює доцільність даного дослідження.

**Мета дослідження**

Дослідити вплив двобічної каротидної ішемії-реперфузії при цукровому діабеті на експресію білків Bcl-2, p53 та Hif-1 $\alpha$  у корі лобової частки та різних полях гіпокампа самців-щурів.

**Матеріал і методи**

Експериментальні моделі виконані на самцях білих нелінійних щурів чотирьох груп: контрольні тварини, щури, яким виконано двобічну каротидну ішемію-реперфузію (ДКІР), щури з ЦД і щури з ЦД, яким виконано ДКІР.

Цукровий діабет моделювали у двомісячних тварин, яким внутрішньоочеревинно одноразово вводили стрептозотоцин (Sigma, Aldrich, США) в дозі 60 мг/кг маси тіла. У дослід брали щурів із рівнем глікемії вище 10 ммоль/л. Тривалість діабету становила три місяці. ДКІР моделювали під каліпсоловим наркозом (75 мг/кг) шляхом двадцятихвилинного перетискання обох загальних сонних артерій з односторонньою реперфузією в щурів віком 5 місяців. Тварин виводили з експерименту декапітацією під каліпсоловим наркозом. Головний мозок 24 год фіксували в розчині Буена, після стандартної гістологічної обробки заливали в парафін, готували серійні зрізи товщиною 5 мкм, здійснювали депарафінізацію, регідрацію та відмивання в 0,1 М фосфатному буфері. Оброблені за гістохімічними методами імунофлуоресценції з моноклональними антитілами, зрізи вивчали у флуоресцентному мікроскопі AXIOSKOP (ZEISS, Німеччина). Досліджували щільність розташування Bcl-2-, p53- та Hif-1 $\alpha$ -позитивних клітин у комп'ютерній системі цифрового аналізу VIDAS-386 (Kontron Elektronik, Німеччина).

**Обговорення результатів дослідження**

Результати дослідження представлені в табл. 1-4.

У зв'язку з великою щільністю клітин у гіпокампі неможливо виокремити нейро- і гліюцити, тому показники експресії в гіпокампі подаються у вигляді площі імунореактивного матеріалу (ІРМ) на 10000 мкм<sup>2</sup>. У такому ж вигляді подані

й дані дослідження експресії Hif-1 $\alpha$  в корі лобової частки, оскільки імунореактивні мітки в цій структурі також розташовуються дифузно.

У корі лобової частки (КЛЧ) тварин, яким виконана ДКІР, порівняно з контролем вірогідно збільшилася площа Hif-1 $\alpha$ -ІРМ у 2,8 раза. Діабет по відношенню до групи контролю спричинив зростання цього показника в 4,3 раза. При поєднаній дії тримісячного цукрового діабету та ішемії-реперфузії порівняно із групою тримісячного діабету в цій структурі площа Hif-1 $\alpha$ -ІРМ підвищилася у 2,9 раза (табл. 1).

Експресія білка p53 не зазнала вірогідних змін у корі лобової частки в жодній експериментальній групі (табл. 2).

У КЛЧ тварин, яким виконана двобічна каротидна ішемія-реперфузія, порівняно з контрольною групою зросла кількість Vcl-2<sup>+</sup>-нейроцитів в 1,6 раза. ЦД не спричинив вірогідних змін кількості Vcl-2<sup>+</sup>-нейро- чи гліоцитів по відношенню до контрольних тварин. ДКІР на тлі цукрового діабету порівняно з групою ЦД без порушення мозкового кровообігу викликала збільшення щільності Vcl2<sup>+</sup>-нейроцитів в 1,9 раза і сумарної кількості Vcl2<sup>+</sup>-клітин – в 1,4 раза (табл. 3).

У гіпокампі експресія Hif-1 $\alpha$ , p53 і Vcl-2 зазнали таких змін (табл. 4).

В усіх досліджуваних полях не виявлено вірогідних змін експресії Hif-1 $\alpha$  в жодній експериментальній групі.

У полі СА1 гіпокампа зростає площа p53-ІРМ в групі тварин із ДКІР у 2 рази і в групі з діабетом - в 1,8 раза порівняно з контролем. У цій же структурі ішемія-реперфузія мозку на тлі ЦД викликала зростання даного показника в 3 рази порівняно з групою діабетичних тварин.

Таблиця 1

**Вплив ішемії-реперфузії на експресію білка Hif-1 $\alpha$  в корі лобової частки самців-шурів за умов цукрового діабету (M $\pm$ m)**

Група спостереження	Площа Hif-1 $\alpha$ -ІРМ на 10 000 мкм <sup>2</sup>
Контроль	14,7 $\pm$ 3,1
Ішемія-реперфузія	41,8 $\pm$ 10,6 p <sub>1</sub> <0,05
Діабет	62,9 $\pm$ 13,1 p <sub>1</sub> <0,001
Діабет та ішемія-реперфузія	183 $\pm$ 34,0 p <sub>2</sub> <0,001

**Примітка (в даній та наступних таблицях).** p<sub>1</sub> – вірогідність різниці порівняно з контролем, p<sub>2</sub> – вірогідність різниці порівняно з діабетом

Таблиця 2

**Вплив ішемії-реперфузії на експресію білка p53 у корі лобової частки самців-шурів за умов цукрового діабету (M $\pm$ m)**

Група спостереження	Сумарна кількість p53 <sup>+</sup> -клітин на 1 мм <sup>2</sup>	Кількість p53 <sup>+</sup> -нейроцитів на 1 мм <sup>2</sup>	Кількість p53 <sup>+</sup> -гліоцитів на 1 мм <sup>2</sup>
Контроль	76,7 $\pm$ 5,5	19,9 $\pm$ 1,9	56,8 $\pm$ 4,6
Ішемія-реперфузія	74,6 $\pm$ 6,2	16,0 $\pm$ 1,7	58,6 $\pm$ 5,1
Діабет	66,9 $\pm$ 6,0	18,0 $\pm$ 2,1	49,0 $\pm$ 5,1
Діабет та ішемія-реперфузія	68,9 $\pm$ 6,9	17,8 $\pm$ 1,9	51,1 $\pm$ 5,6

Таблиця 3

**Вплив ішемії-реперфузії на експресію білка Vcl-2 в корі лобової частки самців-шурів за умов цукрового діабету (M $\pm$ m)**

Група спостереження	Сумарна кількість Vcl-2 <sup>+</sup> -клітин на 1 мм <sup>2</sup>	Кількість Vcl-2 <sup>+</sup> -нейроцитів на 1 мм <sup>2</sup>	Кількість Vcl-2 <sup>+</sup> -гліоцитів на 1 мм <sup>2</sup>
Контроль	38,4 $\pm$ 4,0	20,0 $\pm$ 4,9	18,4 $\pm$ 5,9
Ішемія-реперфузія	52,7 $\pm$ 4,2	31,8 $\pm$ 1,7 p <sub>1</sub> <0,01	20,9 $\pm$ 3,8
Діабет	57,6 $\pm$ 6,8	21,5 $\pm$ 3,1	36,1 $\pm$ 6,2
Діабет та ішемія-реперфузія	78,9 $\pm$ 5,1 p <sub>2</sub> <0,05	40,1 $\pm$ 2,6 p <sub>2</sub> <0,001	38,7 $\pm$ 4,6

Таблиця 4

**Вплив ішемії-реперфузії на експресію білків Hif-1 $\alpha$ , p53 і Vcl-2 в гіпокампі самців-шурів за умов цукрового діабету (M $\pm$ m)**

Поле гіпокампа	Група спостереження	Площа Hif-1 $\alpha$ -ІРМ на 10 000 мкм <sup>2</sup>	Площа p53-ІРМ на 10 000 мкм <sup>2</sup>	Площа Vcl-2-ІРМ на 10 000 мкм <sup>2</sup>
СА1	Контроль	11,4 $\pm$ 2,5	220 $\pm$ 46	287 $\pm$ 48
	Ішемія-реперфузія	10,9 $\pm$ 2,3	435 $\pm$ 75 p <sub>1</sub> <0,05	402 $\pm$ 51
	Діабет	13,6 $\pm$ 3,1	398 $\pm$ 74 p <sub>1</sub> <0,05	278 $\pm$ 60
	Діабет та ішемія-реперфузія	10,9 $\pm$ 2,0	1192 $\pm$ 83 p <sub>2</sub> <0,001	567 $\pm$ 64 p <sub>2</sub> <0,001
СА2	Контроль	7,56 $\pm$ 0,71	625 $\pm$ 87	433 $\pm$ 53
	Ішемія-реперфузія	11,9 $\pm$ 2,0	800 $\pm$ 90	707 $\pm$ 52 p <sub>1</sub> <0,001
	Діабет	11,1 $\pm$ 1,7	700 $\pm$ 71	736 $\pm$ 15 p <sub>1</sub> <0,001
	Діабет та ішемія-реперфузія	7,55 $\pm$ 1,39	732 $\pm$ 80	761 $\pm$ 61
СА3	Контроль	9,25 $\pm$ 1,39	336 $\pm$ 63	466 $\pm$ 55
	Ішемія-реперфузія	15,5 $\pm$ 3,8	587 $\pm$ 64 p <sub>1</sub> <0,01	338 $\pm$ 53
	Діабет	12,7 $\pm$ 3,2	663 $\pm$ 77 p <sub>1</sub> <0,001	746 $\pm$ 24 p <sub>1</sub> <0,001
	Діабет та ішемія-реперфузія	13,9 $\pm$ 4,9	955 $\pm$ 167 p <sub>2</sub> <0,05	508 $\pm$ 58 p <sub>2</sub> <0,001

Експресія білка p53 у полі СА2 не змінилася в усіх групах.

Площа ІРМ за p53 у полі СА3 групи з ДКІР зросла в 1,7 раза по відношенню до контрольної групи. Діабет спричинив зростання p53-ІРМ у 2 рази. Поєднана дія ішемії-реперфузії та ЦД збільшила площу p53-ІРМ в 1,4 раза порівняно з групою щурів із тримісячним діабетом.

Експресія Bcl-2 у гіпокампі зазнала таких змін. У полі СА1 у щурів із ДКІР і ЦД порівняно з цукровим діабетом без ішемії-реперфузії рівень ІРМ за Bcl-2 збільшився у 2 рази.

У полі СА2 цей показник порівняно з контролем зріс у групі контрольних тварин з ішемією-реперфузією та в групі щурів із ЦД в 1,6 та 1,7 раза відповідно.

Площа ІРМ за Bcl-2 в полі СА3 збільшилася в діабетичних тварин у 1,6 раза відносно контрольних тварин. ДКІР на тлі цукрового діабету порівняно з групою діабету викликала зниження Bcl-2-ІРМ у півтора раза.

### Висновки

1. За дослідженими показниками реакція геному в корі лобової частки та гіпокампі на поєднану дію двобічної каротидної ішемії-реперфузії і цукрового діабету відрізняється.

2. У корі лобової частки ішемія-реперфузія, на тлі цукрового діабету, спричиняє посилення експресії білків Hif-1 $\alpha$  та Bcl-2, але не p53.

3. У гіпокампі, за цих же умов експерименту, немає змін в експресії білка Hif-1 $\alpha$ , з одночасним посиленням продукції білків p53 і Bcl-2 (за винятком поля СА3, де експресія Bcl-2 знижується).

### Перспективи подальших досліджень

Результати свідчать про доцільність досліджень цих же показників у динаміці, а також вивчення продуктів експресії інших генів, що реагують на системні зміни метаболізму та ішемію.

**Література.** 1. *Белки семейства Bcl-2 и механизмы ускорения и торможения прогрессии опухолей in vivo* / Н.А. Дьякова, В.А. Матвеева, Л.М. Кашкина [и др.] // Вестн. РАМН. – 2007. – №11. – С.37-41. 2. *Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга* / Е.И.Гусев, В.И.Скворцова. – М.: Медицина, 2001. – 328 с. 3. *Чумаков П. М. Белок p53 и его универсальные функции в многоклеточном организме* / П. М. Чумаков // Успехи биол. химии. – 2007. – Т. 47, № 1. – С. 3-52. 4. *Dynamic changes of apoptosis and expression of Bcl-2 family members in the posthatch hippocampus of Bengalese finches* / L. Zeng, X. Lu, Sh. Zeng

[et al.] // Brain Res. – 2006. – Vol.1107, №1. – P.58-69. 5. *HIF-1 is expressed in normoxic tissue and displays an organ-specific regulation under systemic hypoxia* / D.M.Stroka, T.Burkhardt, I.Desbaillets // Faseb J. – 2001. – Vol.15, №13. – P.2445-2453. 6. *Joslin's Diabetes Mellitus* / [C.R. Kahn, C.W.Gordon, L.K.George et al.]. – [14th ed.]. – Philadelphia.: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. – 1224 p. 7. *Maxwell P.H. Hypoxia-inducible factor as a physiological regulator* / P.H. Maxwell // Exp. Physiol. – 2005. – Vol.90, №6. – P.791-197. 8. *Royds J. p53 and disease: when the guardian angel fails* / J. Royds, B. Jacopetta // Cell Death. Differ. – 2006. – Vol. 13. – P.1017-1026. 9. *Rozan L. p53 downstream target genes and tumor suppression: a classical view in evolution* / L. Rozan, W. El-Deiry // Cell Death Differ. – 2007. – Vol.14. – P.3-9. 10. *Up-regulation of HIF-1 $\alpha$  and VEGF expression by elevated glucose concentration and hypoxia in cultured human retinal pigment epithelial cells* / X. Qing, Sh. Zeng, Sh. Ling [et al.] // J. Huazhong Univ. Sci. and Technol. Med. Sci. – 2006. – Vol.26, №4. – P.463-465. 11. *Wilkinson L. Neurology* / L.Wilkinson, G.Lennox // Malden – Oxford – Carlton: Blackwell Publishing, 2005. – 278 p.

### ЭКСПРЕССИЯ БЕЛКОВ HIF-1 $\alpha$ , P53 И BCL-2 В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ ПРИ ДВУСТОРОННЕЙ КАРОТИДНОЙ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА У САМЦОВ КРЫС

С.С. Ткачук, А.М. Ленков

**Резюме.** Исследовано влияние двусторонней каротидной ишемии-реперфузии головного мозга на уровни экспрессии белков Hif-1 $\alpha$ , p53 и Bcl-2 в коре лобной доли и разных полях гиппокампа при стрептозототин-индуцированном сахарном диабете у самцов крыс. Ишемия-реперфузия на фоне сахарного диабета повышает экспрессию белков Hif-1 $\alpha$  и Bcl-2 в коре лобной доли. В гиппокампе, в этих же условиях, возрастает экспрессия белков p53 и Bcl-2.

**Ключевые слова:** каротидная ишемия-реперфузия, головной мозг, сахарный диабет, Hif-1 $\alpha$ , p53, Bcl-2.

### EXPRESSION OF HIF-1 $\alpha$ , P53 AND BCL-2 PROTEINS IN THE BRAIN UNDER UNDER THE CONDITIONS OF BILATERAL CAROTID ISCHEMIA-REPERFUSION IN EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS IN MALE RATS

S. S. Tkachuk, A. M. Lenkov

**Abstract.** The influence of bilateral carotid ischemia-reperfusion on the indices of Hif-1 $\alpha$ , p53 and Bcl-2 proteins expression in the forebrain cortex and different hippocampal zones in male rats with streptozotocin-induced diabetes mellitus has been investigated. The ischemia-reperfusion against a background of diabetes mellitus increases expression of Hif-1 $\alpha$  and Bcl-2 proteins in the forebrain cortex. In the hippocampus under the same conditions expression of p53 and Bcl-2 proteins increases.

**Key words:** carotid ischemia-reperfusion, brain, diabetes mellitus, Hif-1 $\alpha$ , p53, Bcl-2.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2010. - Vol.9, №2 (32). - P.103-105.

Надійшла до редакції 25.05.2010  
Рецензент – проф. В. Ф. Мислицький  
© С. С. Ткачук, О. М. Ленков, 2010

УДК 616.36-002.2-155.2-056.4

**В. С. Хільчевська**  
**Л. А. Іванова**  
**М. Г. Гнатюк**  
**Ю. В. Щасливий**  
**В. Л. Болтенков**  
**О. О. Хуторна**

## ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ В ТА С НА ФОНІ ТРОМБАСТЕНІЇ ГЛАНЦМАНА (КЛІНІЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ)

Буковинський державний медичний  
університет, м. Чернівці

**Ключові слова:** діти, геморагічний  
синдром, тромбастенія Гланцмана,  
хронічний вірусний гепатит,  
лікування, побічна дія ліків.

**Резюме.** Представлено клінічне спостереження рідкісної форми вродженої дизагрегаційної тромбоцитопатії з супутньою коінфекцією хронічного вірусного гепатиту В і С у дівчинки-підлітка. Проведено аналіз лікування з наступною його корекцією у зв'язку з погіршенням клінічного перебігу основного захворювання.

Підвищена кровоточивість у дітей у 60-65% випадків визначається кількісними або якісними дефектами тромбоцитарної ланки гемостазу [12]. Тромбоцитопатії – порушення гемостазу в результаті якісної неповноцінності тромбоцитів з порушенням їх функціональних властивостей [3, 19].

Тромбастенія Гланцмана належить до рідкісних дизагрегаційних тромбоцитопатій, що успадковуються за автосомно-рецесивним типом та характеризуються подовженням часу кровотечі за Дюке, вираженим ослабленням ретракції кров'яного згустку, порушенням агрегації тромбоцитів під дією АДФ при нормальних розмірах та кількості тромбоцитів [1, 3]. В основі патогенезу тромбастенії Гланцмана є спадковий дефіцит в мембрані тромбоцитів комплексу глікопротеїда Пб/Ша, необхідного для їх взаємодії зі стимуляторами агрегації і зв'язування з фібриногеном [17, 19]. Наслідком є порушення агрегаційної активності тромбоцитів. Захворювання проявляється з раннього дитинства й характеризується кровоточивістю за мікроциркуляторним типом (петехії та екхімози на шкірі, зниження резистентності мікросудин, повторні кровотечі зі слизових оболонок носа, ясен, шлунково-кишкового тракту, нирок, матки) [10, 13].

Геморагічний синдром більш виражений в дитячому і юнацькому віці та в жінок [14]. Особливо небезпечними в перебігу хвороби можуть виявитися надмірні маткові кровотечі, крововиливи в оболонки і паренхіму мозку, сітківку ока. Менометрорагії є одним із найбільш розповсюджених клінічних проявів тромбоцитопатій і найбільш часто збігаються з носовими кровотечами та екхімозами [2].

Діагностика хвороби Гланцмана базується на визначенні порушення ретракції згустку крові, відсутності агрегації тромбоцитів із різними агрегатами (АДФ, адреналін, колаген, тромбін), зниженні активності дегідрогеназ в тромбоцитах. Для підтвердження мембранного дефекту тромбоцитів визначають глікопротеїди (GP) за допомогою моноклональних антитіл [14]. Електронна мікроскопія дозволяє виявити в тромбоцитах дефіцит білоквмісних  $\pm$ -гранул, у складі яких визначають також кількість фібриногену [1].

Лікування тромбастенії Гланцмана включає невідкладну терапію геморагічного синдрому та профілактичні заходи, направлені на попередження чи зменшення кровоточивості. У медикаментозній терапії найбільш доцільним та ефективним є системне, чітко дозоване використання агрегантів, інгібіторів фібринолізу, ангіопротекторів. При тяжких профузних кровотечах препаратом вибору виступає транексамова кислота (транексам), яка володіє антифібринолітичною, протизапальною, протиалергічною дією та використовується для лікування і профілактики кровотеч на фоні посилення загального або місцевого фібринолізу [4]. Також, одним з високоєфективних препаратів патогенетичної направленості при хворобі Гланцмана є імунаг – концентрат комплексу факторів згортання крові VIII і Віллебранда (FVIII, vWF), виготовлений з людської крові. Активований FVIII прискорює активацію фактора X, який, в свою чергу, перетворює протромбін у тромбін. Перетворення фібриногену у фібрин під дією тромбіну сприяє формуванню кров'яного згустку. Фактор Віллебранда опосередковує адгезію тромбоцитів у місцях ушкодження судин [13]. Таким чином, за допомогою замісної терапії імунагом

тимчасово корегується дефіцит FVIII/vWF і кровотеча стає контрольованою.

При менорагіях, що обумовлені тромбоцитарними розладами, високоефективними виявляються гормональні протизаплідні засоби [2, 9]. Примолют-нор – один із найбільш широко використовуваних прогестагенових препаратів, що викликає перехід ендометрія в передменструальний стан із поступовим припиненням кровотечі. Його використання при тромбоцитопатіях у дівчат засновано на здатності попереджати розвиток менструації і, таким чином, виключати імовірність тяжких кровотеч. Гормональний гемостаз продовжують до 6 місяців і більше. Однак для препарату примолют-нор властива висока гепатотоксичність, що обмежує його використання при захворюваннях печінки з тяжкими функціональними порушеннями.

Переливання крові та її компонентів (плазми, тромбоцитів) при більшості тромбоцитопатій безпідставно і може посилити порушення функції тромбоцитів. Ефективність замісної терапії тромбоцитарною масою обмежується розвитком резистентності, алоїмунізації, що порушує функцію перелитих тромбоцитів, скорочує термін їх життя у циркулюючій крові [18]. Переливання донорської плазми та еритроцитарної маси доцільно тільки при масивній крововтраті для заміщення ОЦК і корекції життєнебезпечної анемії.

Лікування тромбоцитопатії може ускладнюватися гемотрансфузійним інфікуванням, зокрема парентеральними вірусними гепатитами. В останні десятиріччя суттєво збільшилася розповсюдженість вірусних гепатитів, основну частку в структурі захворюваності яких складають гепатити В, С та їх наслідки (більше 80%) [8]. Посттрансфузійні гепатити займають особливе місце серед супутніх інфекцій, які обтяжують перебіг коагулопатій, обумовлюють тяжкість стану хворого, часто виступають причиною хронічного гепатиту, цирозу й первинного раку печінки. Суттєвим чинником залишається імовірність зараження пацієнтів вірусними інфекціями під час парентеральних втручань, переливання крові, або її компонентів [6, 16]. Ризик інфікування, головним чином, пов'язаний із можливою наявністю у донора гострого періоду інфекції, маркери якого не діагностуються.

Труднощі вибору тактики лікування хворих на вроджену тромбоцитопатію з супутнім вірусним гепатитом обумовлені використанням противірусних препаратів, побічна дія яких може значно

ускладнювати перебіг гематологічного захворювання. Для лікування хронічних вірусних гепатитів, згідно міжнародних консенсусів, рекомендують рекомбінантні форми альфа-інтерферону. Ефективність лікування хронічного вірусного гепатиту С значно підвищується при комбінованому використанні рекомбінантних інтерферонів з рибавірином [6]. Однак, при тривалій інтерферонотерапії з боку кровотворення можуть спостерігатися наростання анемічного синдрому, гранулоцито- та тромбоцитопенія, в окремих випадках – порушення коагуляції (збільшення протромбінового і частково тромбoplastинового часу), носові кровотечі [7, 11, 15]. Гепатотоксичність цієї терапії проявляється, в першу чергу, підвищенням активності печінкових трансаміназ у сироватці крові, посиленням внутрішньопечінкового холестазу. Протипоказом до використання інтерферонів виступають хронічні хвороби печінки з вираженими функціональними порушеннями, прогресуючий цироз, автоімунні хвороби [5]. З боку нервової системи у 3-5% випадків спостерігаються депресивні стани, суїцидальні спроби, роздратованість, безсоння, сплутаність свідомості, що вимагає консультативної допомоги психіатра [7].

Отже, випадки поєднаної патології викликають не тільки клініко-діагностичні труднощі в медичній практиці, але й ставлять багато питань перед лікарями різних спеціальностей щодо не прогнозованості перебігу, лікувальної тактики, побічної дії ліків.

Враховуючи невелику кількість публікацій, присвячених перебігу первинних і вторинних тромбоцитопатій у дітей, нам видається доцільним навести власне клінічне спостереження. Його особливістю є наявність у дівчинки-підлітка рідкісної форми *вродженої дизагрегаційної тромбоцитопатії з супутньою коінфекцією хронічних вірусних гепатитів С і В*, що обумовлює тривалі, рецидивуючі маткові кровотечі з недостатньою медикаментозною корекцією. Хвора Н., 1995 року народження, поступила до відділення кишкових інфекцій обласної дитячої клінічної лікарні (м. Чернівці) з підозрою на вірусний гепатит А зі скаргами на нудоту, блювання, пожовтіння шкіри та видимих слизових оболонок, потемніння сечі. Загальний стан дівчини помітно погіршився за тиждень до поступлення, коли з'явилися вищевказані скарги.

**Анамнез захворювання та життя.** З анамнезу відомо, що пацієнтка з народження знаходиться на диспансерному нагляді у гематолога з приводу вродженої тромбоцитопатії, коагулопатії

невизначеного генезу. Вже при народженні у дитини на шкірі спостерігався розповсюджений поліморфний геморагічний висип. Надалі хвороба проявлялася періодичними геморагічними нападами у вигляді носових кровотеч, характерних висипань на шкірі, що найчастіше провокувалися ГРВІ. Спадковість у дитини обтяжена – у старшого брата з подібною симптоматикою діагностовано тромбастенію Гланцмана. У віці 9 років дівчинці було підтверджено тромбастенію Гланцмана у Львівському інституті трансфузіології та переливання крові шляхом визначення порушеної агрегації тромбоцитів з колагеном.

Дитина неодноразово лікувалась у гематологічних відділеннях ОДКЛ (м. Чернівці), ОХМАТ-ДИТ (м. Київ) з приводу носових, а надалі – тривалих маткових кровотеч, постгеморагічного анемічного синдрому, у зв'язку з чим отримувала антифібринолітичну, феротерапію, інфузії компонентів крові. Після виявлення у дівчинки в 2008 році вірусного гепатиту С було призначено противірусну терапію. Для уточнення діагнозу й визначення подальшої тактики лікування дитина періодично направлялась до Інституту педіатрії, акушерства та гінекології м. Києва, де на підставі комплексного клініко-параклінічного обстеження в 2009 році встановлено клінічний діагноз: Хронічний вірусний гепатит С, генотип 1в, фаза реактивації, помірної активності. Вроджена тромбастенія (Гланцмана). Залізодефіцитна анемія, фаза ремісії. Призначене лікування було наступним:  $\pm$  інтерферон (інтрон А), рибавірин з контролем ПЛР через 3 місяці, легалон, аскорутин, мальтофер. З метою розвитку штучної аменореї призначено прогестагеновий препарат прималют-нор. Противірусну та гормональну терапію дівчинка отримувала впродовж року. За останній місяць стан дитини погіршився, почали наростати астенічний, анемічний синдроми, жовтяниця.

**Об'єктивне обстеження.** Стан хворої дівчини на момент поступлення середньої тяжкості, зумовлений гепатобіліарним та анемічним синдромами на фоні противірусної і гормональної терапії. Шкірні покриви та видимі слизові оболонки жовтушні, на кистях точкові крововиливи. Періодичні носові кровотечі. Тургор м'яких тканин та еластичність шкіри збережені. Серцеві тони ритмічні, звучні, над легеньми везикулярне дихання. Живіт при пальпації м'який, чутливий в правому підребер'ї. Печінка виступає з-під краю ребрової дуги на 2 см, селезінка не пальпується. Сеча темна, випорожнення знебарвлені.

**Додаткові методи обстеження.** В загальному аналізі крові на момент поступлення: еритроцити – 3,0 Т/л, гемоглобін – 90 г/л, кольоровий показник – 0,9, лейкоцити – 5,8 Г/л, еозинофіли – 6%, паличкоядерні – 5%, сегментоядерні – 31%, лімфоцити – 56%, моноцити – 2%, тромбоцити – 185 Г/л, ШОЕ – 5 мм/год. В загальному аналізі сечі: темно-жовтий колір, реакція слабо-кисла, питома вага – 1018, білок, цукор не виявлені, лейкоцити – 3-4 в п/з, жовчні пігменти – реакція різко позитивна.

Біохімічне обстеження сироватки крові: глюкоза – 4,4 ммоль/л, загальний білірубін – 95,7 мкмоль/л, прямий білірубін – 79,3 мкмоль/л, АЛАТ – 2,2 мкмоль/год\*мл, АСАТ – 3,0 мкмоль/год\*мл, і-ГТП – 52 Од/л (норма до 30 Од/л), тимолова проба – 8,5 од., сечовина – 5,2 ммоль/л, креатинін – 95,0 мкмоль/л, загальний білок – 78,0 г/л, альбумін – 41,0 г/л, кальцій – 2,1 ммоль/л, залізо – 4 мкмоль/л, загальний холестерин – 3,4 ммоль/л, тригліцериди – 1,73 ммоль/л.

Коагулограма: протромбіновий індекс – 68,0%, протромбіновий час – 18с, тромбопластиновий час – 28,2 с, АЧТВ – 46,0 с, час рекальцифікації – 128 с, фібриноген А – 3,3 г/л, гематокрит – 38%.

УЗД органів черевної порожнини та нирок: печінка – розміри не змінені, ехогенність дещо підвищена, ехоструктура однорідна дрібнозерниста, діаметр воротної вени – 7,5 мм, її стінки значно потовщені, ущільнення круглої та венозної зв'язок, ворота чітко не візуалізуються, незначне ущільнення стінок внутрішньопечінкових жовчних протоків, підшлункова залоза, селезінка, нирки без патологічних змін.

Аналіз крові на маркери вірусних гепатитів: Ab-HAV IgM – негативні; Ab-HCV сумарні – позитивні; Ab-HCV IgM – позитивні; HBsAg – реакція позитивна. Імунохроматографічне дослідження (Cito-test): HBsAg – позитив., HBsAb – негативн., HBeAg – негативн., HBeAb – позитив., HBcAb – позитив. (висновок: «застарілий» вірусний гепатит В чи носійство з низькою реплікацією). Аналіз крові на маркери вірусного гепатиту С (ІФА): Ig G і M – реакція позитивна. Аналіз крові (ПЛР) на вірус гепатиту С: концентрація РНК вірусу гепатиту С –  $4,1 \cdot 10^5$  МО HCV/мл плазми крові. Аналіз крові (ПЛР) на вірус гепатиту В: ДНК HBV – не виявлено.

Після проведеного вірусологічного дослідження вірусний гепатит А було виключено, виявлено інфікованість, уточнено фазу процесу вірусних гепатитів В і С та сформульовано діагноз: Хронічний вірусний гепатит С і В (симультантна форма), помірної активності, фаза реактивації.

Призначене лікування включало діету №5а, оральну регідрацію глюкозо-сольовими розчинами, дуфалак, продовження рибарину, інтрону А, примолют-нор за схемами, вказаними вище.

Не зважаючи на таку терапію, стан пацієнтки поступово погіршувався, на шкірі з'явилися екстравазати різного ступеня дозрівання, посилилась жовтяниця, рівень білірубину збільшився переважно за рахунок прямої фракції і становив 211,3 мкмоль/л, зросли показники АЛАТ і АСАТ. Було констатовано, що в дитини на фоні вродженої тромбоцитопатії у поєднанні з конфекцією хронічних вірусних гепатитів В і С та прийому прогестеронового препарату спостерігалися чіткі ознаки наростаючої активності гепатиту з цитолітичним синдромом і портальними порушеннями. З метою виключення автоімунного процесу проведені аналізи на антитіла до двох спіральної ДНК – 3,64 Од/мл ( $N < 25$ ) та антинуклеарні антитіла (ANA) – висота титру – 1:80 ( $N < 1:80$ ).

Не дивлячись на те, що терапію вірусного гепатиту С дитина отримувала в повному обсязі впродовж 8 місяців, динаміка її стану продовжувала погіршуватись, інтоксикаційний синдром утримувався, періодично спостерігалася фебрильна температура тіла, з'явилися ознаки печінкової недостатності. Тому з метою виключення токсичного ефекту призначеної терапії на печінку, противірусні препарати та гормональний гемостаз було відмінено, а в лікування включено інфузійну терапію, гептрал, глутаргін та гіпербаричну оксигенацію.

На 6-й день після відміни примолют-нор у дівчини розпочалася рясна менструація, для корекції якої було призначено транексам та вікасол. У подальшій динаміці загальний стан хворої залишався тяжким, наростали геморагічний та анемічний синдроми, гіпербілірубінемія, хронічна печінкова недостатність, утримувався субфебрилітет. Дитина скаржилася на слабкість, головокружіння, нудоту, свербіж шкіри, носові кровотечі. Відмічали зміну поведінки, погіршення сну, печінковий запах з рота, виражену іктеричність шкіри та склер. Рівень гемоглобіну поступово знизився до 56 г/л, еритроцитів – до 1,8 Т/л. Рівень тромбоцитів у цей період коливався в межах 180 – 64 Г/л. Показник загального білірубину невпинно зростав до 313,6 мкмоль/л за рахунок як прямої, так і непрямой фракції, АЛАТ – 3,6 мкмоль/год\*мл, АСАТ – 3,0 мкмоль/год\*мл. У коагулограмі: протромбіновий індекс – 70%, протромбіновий час – 20,2 с, АЧТВ – 40,6 с.

Враховуючи наростання геморагічного синдрому внаслідок метрорагії, який погано корегувався транексамом, анемічний синдром тяжкого ступеня, зниження синтезу прокоагулянтів, у лікування було додано імунаст (F VIII, vWF), діцинон, переливання свіжозамороженої плазми та еритроцитарної маси. У відділенні реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ), куди пацієнтка була переведена у зв'язку з прогресивним погіршенням стану, подальшим наростанням анемічного синдрому, гіпопротеїнемією (загальний білок – 38,4 ммоль/л), на фоні печінкової недостатності, було констатовано порушення поведінки з психомоторним збудженням, маренням, агресією, негативізмом, безсонням. Неодноразово консультувана дитячим психіатром, який встановив діагноз: Гострий поліморфний психотичний розлад (галюцинаторно-манійний синдром). Після проведення терапії сібазоном, рисетом, аміназином стан дівчини поступово покращався, психотичні явища зменшилися. За час перебування у ВРІТ ОДКЛ стан дитини стабілізувався, явища гострого психозу зменшилися, свідомість відновилася, поведінка стала більш адекватна, однак зберігалася загальмованість під дією рисету. Шкіра та видимі слизові оболонки чисті, блідо-іктеричні. Ознак гіпоксемії та гіпоперфузії не спостерігалося. Наступна менструація почалася згідно менструального календаря, помірної інтенсивності.

**Заключний клінічний діагноз:** Хронічний вірусний гепатит С і В (симультантна форма). Хронічна печінкова недостатність з ознаками енцефалопатії 0-I. Вроджена тромбастенія Гланцмана. Постгеморагічна анемія тяжкого ступеню. Пубертатна кровотеча. Гострий поліморфний психотичний розлад (галюцинаторно-манійний синдром), соматично обумовлений.

За період лікування стан хворої за основним діагнозом покращався, але залишався нестабільним за рахунок психоневрологічного синдрому, що потребував контролю. Турбує те, що за останні місяці після виписки хвора періодично потрапляє у відділення реанімації та інтенсивної терапії з загостренням геморагічного синдрому та наростанням анемії. Лікування включає переливання еритроцитарної маси, свіжозамороженої плазми та курси транексамової кислоти. Питання продовження противірусної терапії й тактики гемостазу в подальшому залишається наразі відкритим.

**Література.** 1. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы / З.С.Баркаган. – М.: Медицина, 1998. – 527 с. 2. Васильчук Г.М. Менометрорагії при легких і латентних формах коагулопатій та тромбоцитопатій / Г.М. Васильчук,

В.С. Сольський, М.В. Суховий, В.В. Томілін // Перинатол. та педіатрія. – 2002. – №1. – С. 16-17. 3. *Виговська Я.І.* Спадкові тромбоцитопатії // Укр. журнал гематол. та трансфузіол. – 2004. – №5. – С. 52-57. 4. *Жук С.І.* Опыт применения транскамовой кислоты при некоторых видах акушерских кровотечений / С.І. Жук, С.Б. Чечуга, Т.В. Пехньо, Н.В. Пехньо // Жіночий лікар. – 2008. – №6. – С. 22-24. 5. *Каганов Б.С.* Хронический гепатит С у детей: клиническое течение и эффективность терапии интерфероном / Б.С. Каганов, Т.В. Строкова, И.И. Орлова и др. // Вопросы современной педиатрии. – 2005. – №3, Т.4. – С. 5-12. 6. *Крамарев С.А.* Современные возможности лечения хронических вирусных гепатитов у детей / С.А. Крамарев, И.В. Шпак, Л.А. Большакова // Здоровье ребёнка. – 2007. – №4(7). – С. 7-9. 7. *Лукьянова Е.М.* Современные принципы лечения цирроза печени у детей / Е.М. Лукьянова, М.Ф. Денисова, М.Б. Дыба // Перинатол. та педіатрія. – 2008. – №1. – С. 52-59. 8. *Незгода І.І.* Діагностичні критерії виявлення хронічних вірусних гепатитів В та С у дітей / І.І. Незгода, Н.А. Рикало // Перинатол. та педіатрія. – 2008. – №1. – С. 107-110. 9. *Перехрестенко П.М.* Тромбоцитопатії / П.М. Перехрестенко, Н.М. Третяк // Лікування та діагностика. – 2001. – №1. – С. 51-56. 10. *Пшеничная К.И.* Клинические проявления геморрагического синдрома у детей с наследственными тромбоцитопатиями / К.И. Пшеничная, Т.А. Мельникова // Педиатрия. – 2003. – №2. – С. 48-54. 11. *Рикало Н.А.* Імунологічні порушення при хронічному вірусному гепатиті В і С у дітей // Современная педиатрия. – 2009. – №1. – С. 164-168. 12. *Суховий М.В.* Клинические формы диагностики лёгких и скрытых форм коагулопатии и тромбоцитопатии / М.В. Суховий, В.П. Вознюк, П.В. Ющенко та ін. // Клін. хірургія. – 2001. – №9. – С. 17-19. 13. *Третьякова О.* Тромбоцитопатии как причина геморрагического синдрома у детей и подростков: механизмы возникновения, клинические варианты // Ліки України. – 2005. – №3. – С. 30-35. 14. *Хаспекова С.Г.* Регрессия тетрапареза, обусловленного спинномозговой травмой и геморрагическим синдромом, у большой тромбастенией Гланцмана II типа / С.Г. Хаспекова, Е.Б. Орел, Г.М. Галстян и др. // Пробл. гематол. – 2000. – №1. – С. 57-60. 15. *Штуллін В.П.* Результати противірусного лікування хворих на хронічний гепатит С. Побічні ефекти терапії та шляхи їх подолання // Сучасна гастроентерол. – 2007. – №5. – С. 54-57. 16. *Яценко Е.А.* Частота и клинические особенности вирусного гепатита С у детей, страдающих гемофилией / Е.А. Яценко, А.В. Мазурин, Л.Н. Якунина // Гематология и трансфузиология. – 2001. – №1, Т. 46. – С. 28-29. 17. *Clementson K.J., Clementson J.M.* Platelet adhesive protein defect disorders. Cambridge University Press, Cambridge; 639-654. 18. *Lee V.S., Tarassenko*

L.L., Bellhouse B.J. Platelet transfusion therapy: Platelet concentrate preparation and storage. J Lab Clin Med 1988; 111:371-383. 19. *Sandra Lejniece.* Тромбоцитопения // Внутрішня медицина. – 2009. – №5-6. – С. 62-68.

### ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА В И С НА ФОНЕ ТРОМБАСТЕНИИ ГЛАНЦМАНА (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

*В. С. Хильчевская, Л. А. Иванова, М. Г. Гнатюк, Ю. В. Щасливый, В. Л. Болтенков, О. А. Хуторная*

**Резюме.** Описано клиническое наблюдение редкой формы врождённой дизагрегационной тромбоцитопатии с сопутствующей коинфекцией хронического вирусного гепатита В и С у девочки-подростка. Проведен анализ лечения с последующей его коррекцией в связи с утяжелением клинического течения основного заболевания.

**Ключевые слова:** дети, геморрагический синдром, тромбоцитопатия Гланцмана, хронический вирусный гепатит, лечение, побочное действие лекарств.

### THE COURSE OF CHRONIC HEPATITIS B&C AGAINST A BACKGROUND OF GLANZMANN THROMBASTHENIA (CLINICAL OBSERVATION)

*V. S. Khilchevska, L. A. Ivanova, M. G. Hnatiuk, Yu. V. Shchaslyvyj, V. L. Boltchenkova, O. O. Khutorna*

**Abstract.** A clinical observation of a rare form of congenital thrombocytopenia associated with chronic viral hepatitis B and C in a girl-teenager was described. Analysis of the treatment with subsequent correction in connection with the worsening of the clinical cause disease was conducted.

**Key words:** children, hemorrhagic syndrome, Glanzmann thrombasthenia, chronic viral hepatitis, treatment, side effects of drugs.

**Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)**

*Clin. and experim. pathol. - 2010. - Vol.9, №2 (32). - P.106-110.*

*Надійшла до редакції 25.05.2010*

*Рецензент – Д.мед.н. В. Д. Москалюк*

*© В.С. Хильчевська, Л. А. Иванова, М. Г. Гнатюк, Ю. В. Щасливый, В. Л. Болтенков, О. О. Хуторная, 2010*



УДК 616-005.1-08: 616-008.92

**В. І. Швець**  
**С. І. Анохіна**  
**Н. В. Швець**  
**Г. І. Ходоровський**

Буковинський державний медичний  
 університет, м. Чернівці

## ЗМІНИ РЕГУЛЯЦІЇ ГЕМОСТАЗУ ТА ВОДНО-СОЛЬОВОГО ОБМІНУ ПРИ ЗМЕНШЕННІ ОБ'ЄМУ ЦИРКУЛЮЮЧОЇ КРОВІ

**Ключові слова:** ізоосмолярна гіпогідратація, гормони, гемостаз.

**Резюме.** У роботі встановлено, що перебудова гормональної регуляції водно-сольового обміну у відповідь на гостру ізоосмолярну гіпогідратацію спрямована на затримку в організмі води та іонів натрію на тлі збільшення інтенсивності вазоспастичного регуляторного сигналу, що характеризується збільшенням концентрації в крові ангіотензину II, антидіуретичного гормону і зменшенням концентрації  $\alpha$ -передсердного натрійуретичного пептиду (ПНП). Концентрація в крові  $\alpha$ -ПНП виявляє негативний кореляційний взаємозв'язок з параметрами функціональної активності тромбоцитів. Основним фактором, що сприяє активації тромбоцитів в умовах гострої ізоосмолярної гіпогідратації, є ангіотензин II, дія якого модулюється протилежним ефектом  $\alpha$ -ПНП.

### Вступ

Останніми роками все більше уваги надається проблемі взаємозв'язку механізмів регуляції агрегатного стану крові і водно-сольового обміну [3]. Зокрема з'ясовано, що вазопресин не тільки впливає на тонус судин і проявляє антидіуретичні ефекти на рівні нирок, але й безпосередньо діє на функцію тромбоцитів, сприяє виділенню VIII фактору згортання крові (стимуляція  $V_2$ -рецепторів). З останнім пов'язують ефективність агоністу  $V_2$ -рецепторів десмопресину при хворобі Віллебранда і важких формах порушення гемостазу (уремічна кровотеча, цироз печінки) [6].

Відомо, що тривала дегідратація зменшує об'єм циркулюючої крові (ОЦК), підвищує гематокрит і в'язкість крові [4]. Водночас встановлено, що при збільшенні гематокриту еластичність згортка крові знижується, а здібність до деформації підвищується. Доведено, що критичне значення напруги зсуву, яке відповідає критичній схильності згортка до розпаду, є значно вищим за фізіологічний максимум [8]. Проте механізми, за допомогою яких реалізується зв'язок між змінами ОЦК і гемостатичними параметрами, залишаються не з'ясованими.

### Мета дослідження

Встановити взаємозв'язки між гормональними механізмами регуляції водно-сольового обміну і параметрами гемостазу при гострому зменшенні об'єму циркулюючої крові.

### Матеріал і методи

Дослідження виконано на 30 самцях білих щурів. Зменшення об'єму циркулюючої крові

(ОЦК) у щурів дослідної групи здійснювали під нембуталовим наркозом (40 мг/кг маси тіла) шляхом забору крові з яремної вени у кількості 2% від маси тіла [2]. Тваринам контрольної групи проводили ті самі етапи операції, але кров з яремної вени не забирали. Через 30 хв у всіх щурів кров збирали з черевної аорти силіконованим шприцом, під нембуталовим наркозом (40 мг/кг маси тіла), стабілізували цитратом натрію, послідовно центрифугували при 1000 та 3000 об/хв, відокремлюючи плазму від еритроцитів.

Оцінку стану гормональних систем регуляції водно-сольового обміну проводили на підставі радіоімунного визначення концентрацій в плазмі крові ангіотензину II (Buhlmann Lab. AG., Швейцарія), вазопресину (Buhlmann Lab. AG., Швейцарія) і  $\pm$ -передсердного натрійуретичного пептиду (Alpha Rat Atrial Natriuretic Polipeptide, Peninsula Lab. Inc., США).

Стан тромбоцитарної ланки первинного гемостазу аналізували за відсотком адгезивних тромбоцитів та індексом їх спонтанної агрегації [5]. Коагуляційний потенціал крові (час рекальцифікації плазми, протромбіновий і тромбіновий час, активований парціальний тромбoplastиновий час) досліджували за допомогою наборів реактивів фірми "Simko Ltd." (Україна). Статистичну обробку отриманих результатів виконували за програмою "BioStat" з визначенням t-критерію Стьюдента [1].

### Обговорення результатів дослідження

Як видно з даних, що наведені у таблиці, у щурів зі зменшенням об'єму циркулюючої крові

Таблиця

Зміни показників гормональної регуляції гемостазу та водно-сольового обміну в щурів зі зменшенням об'єму циркулюючої крові ( $x \pm Sx$ )

Показники, що вивчалися	Контроль n=15	Зменшення ОЦК n=15
Концентрація в крові ангіотензину II, пг/мл	17,51±1,91	78,10±7,13 P<0,001
Концентрація в крові вазопресину, пг/мл	3,43±0,38	7,44±0,82 P<0,001
Концентрація в крові передсердного натрійуретичного гормону, пг/мл	111,80±6,39	42,90±3,93 P<0,001
Кількість тромбоцитів, тис.	547,80±19,42	674,90±23,75 P<0,001
Відсоток адгезивних тромбоцитів, %	3,18±0,40	7,81±1,10 P<0,001
Індекс спонтанної агрегації тромбоцитів, %	26,20±2,56	48,38±3,20 P<0,001
Час рекальцифікації, с	75,71±2,36	76,22±4,18 P>0,9
Активованій парціальній тромбопластиновий час, с	32,03±1,75	29,97±0,95 P>0,3
Протромбіновий час, с	18,96±0,66	20,91±1,13 P>0,1
Тромбіновий час, с	11,79±0,80	12,89±0,85 P>0,3

Примітка. P – ступінь вірогідності різниць показників відносно контролю; n – число спостережень

плазмова концентрація ангіотензину II збільшувалась у 4,5 раза, рівень антидіуретичного гормону зростав у 2,2 раза, тоді як вміст у крові  $\alpha$ -передсердного натрійуретичного пептиду ( $\alpha$ -ПНП), навпаки, зменшувався в 2,6 раза.

Отже, перебудова гормональної регуляції водно-сольового обміну у відповідь на ізоосмолярну гіпогідратацію спрямована на затримку в організмі води та іонів натрію на тлі збільшення інтенсивності вазоспастичного регуляторного сигналу.

Зміни з боку первинного гемостазу характеризувалися збільшенням кількості тромбоцитів на 23,2%, що супроводжувалось підвищенням їх функціональної активності – відсоток адгезивних тромбоцитів зростав у 2,5 раза, індекс їх спонтанної агрегації – в 1,8 раза. Водночас з боку параметрів гемокоагуляції, які характеризують вторинний гемостаз, жодних вірогідних змін не відбувалося: показники часу рекальцифікації, активованого парціального тромбопластинового часу, протромбінового і тромбінового часу залишалися сталими. Таким чином, в умовах гострого зниження ОЦК спостерігається активація тромбоцитарної ланки первинного гемостазу, тоді як інтенсивність тромбіно- і фібриногенезу не змінюється.

Кореляційний аналіз у контрольних тварин виявив позитивний взаємозв'язок між вмістом у крові ангіотензину II і часом рекальцифікації ( $y = 0,7375 + 62,8x$ ;  $r = 0,595$ ,  $p < 0,02$ ;  $n = 15$ ), ангіотензину II і протромбіновим часом ( $y = 0,2812 + 14,04x$ ;  $r = 0,811$ ,  $p < 0,001$ ;  $n = 15$ ), а також між часом рекальцифікації і активованим парціальним тромбопластиновим часом ( $y = 0,6182 - 14,78x$ ;  $r = 0,832$ ,  $p < 0,001$ ;  $n = 15$ ), часом рекальцифікації і протромбіновим часом ( $y = 0,1521 + 7,441x$ ;  $r = 0,543$ ,  $p < 0,05$ ;  $n = 15$ ), часом рекальцифікації і тромбіновим часом ( $y = 0,247 - 6,912x$ ;  $r = 0,731$ ,  $p < 0,01$ ;  $n = 15$ ). У тварин дослідної групи рівень у крові ангіотензину II негативно корелював із вмістом у крові  $\alpha$ -ПНП ( $y = -0,4297 + 76,46x$ ;  $r = -0,779$ ,  $p < 0,001$ ;  $n = 15$ ) при позитивних кореляційних зв'язках із відсотком адгезивних тромбоцитів ( $y = 0,1281 - 2,197x$ ;  $r = 0,830$ ,  $p < 0,001$ ;  $n = 15$ ) та індексом їх спонтанної агрегації ( $y = 0,368 + 19,64x$ ;  $r = 0,820$ ,  $p < 0,001$ ;  $n = 15$ ). Водночас концентрація у крові  $\alpha$ -ПНП виявляла від'ємну кореляційну взаємозалежність з активністю тромбоцитарної ланки первинного гемостазу, негативно корелюючи з відсотком адгезивних тромбоцитів ( $y = -0,2666 + 19,24x$ ;  $r = -0,954$ ,  $p < 0,001$ ;  $n = 15$ ) та індексом їх спонтанної агрегації ( $y = -0,7919 + 82,35x$ ;  $r = -0,974$ ,  $p < 0,001$ ;  $n = 15$ ). На відміну від даних тварин контрольної групи жодних вірогідних кореляційних зв'язків ангіотензину II з хронометричними параметрами вторинного гемостазу встановлено не було.

У межах згортаючої системи крові також були встановлені кореляції. Час рекальцифікації позитивно корелював з активованим парціальним тромбопластиновим часом ( $y = 0,1481 + 18,68x$ ;  $r = 0,651$ ,  $p < 0,01$ ;  $n = 15$ ), що природно, оскільки обидва показники характеризують інтенсивність тромбіногенезу за внутрішнім шляхом гемокоагуляції. Крім того, виявлялися позитивний кореляційний зв'язок між часом рекальцифікації і протромбіновим часом ( $y = 0,15 + 9,47x$ ;  $r = 0,555$ ,  $p < 0,05$ ;  $n = 15$ ) та негативний – між активованим парціальним тромбопластиновим часом і кількістю в крові тромбоцитів ( $y = -14,48 + 1109x$ ;  $r = -0,581$ ,  $p < 0,05$ ;  $n = 15$ ). Зазначені взаємозалежності особливого значення не мають, оскільки механізми коагуляційного гемостазу в даному випадку залишаються не активованими.

Отже, основним чинником, що сприяє активації тромбоцитів за умов гострої ізоосмолярної гіпогідратації, є ангіотензин II, дія котрого модулюється протилежними ефектами  $\alpha$ -ПНП.

Відомо, що вазоконстрикторні ефекти ангіотензину II супроводжуються підвищенням напруги зсуву. Водночас підвищення останньої від 0,27 до 19 дкн/см<sup>2</sup> стимулює секрецію ендотеліальними клітинами інгібітору шляху тканинного фактора, а більш висока напруга зсуву прямопропорційно збільшує вміст антигену та мРНК інгібітору шляху тканинного фактора в ендотеліоцитах [7, 9]. Крім того, при культивуванні ендотеліальних та гладком'язових клітин за умов ламінарної фізіологі-

чної напруги зсуву її підвищення протягом першої години швидко і різко знижує вміст в ендотеліоцитах фактору фон Віллебранда [10]. Не виключено, що саме через зазначені вище механізми реалізується спряженість між процесами регуляції об'єму циркулюючої крові та її рідинним станом: збільшення вмісту в крові ангіотензину II призводить ємність судин у відповідність до гіповолемичних змін, сприяє активації тромбоцитів і водночас гальмує процес активації вторинного гемостазу шляхом індукції синтезу в ендотеліоцитах інгібітору тканинного фактора і пригнічення утворення фактору фон Віллебранда.

### Висновки

1. Перебудова гормональної регуляції водно-сольового обміну у відповідь на гостру ізоосмолярну гіпогідратацію спрямована на затримку в організмі води та іонів натрію на тлі збільшення інтенсивності вазоспастичного регуляторного сигналу, що характеризується збільшенням вмісту в крові ангіотензину II, антидіуретичного гормону і зменшенням концентрації  $\pm$  передсердного натрійуретичного пептиду.

2. Спостерігається активація тромбоцитарної ланки первинного гемостазу в умовах гострого зниження ОЦК, тоді як інтенсивність тромбіно- і фібриногенезу не змінюється.

3. Основним чинником, що сприяє активації тромбоцитів в умовах гострої ізоосмолярної гіпогідратації, є ангіотензин II, дія котрого модулюється протилежними ефектами  $\alpha$ -ПНП. Концентрація у крові  $\alpha$ -ПНП виявляє від'ємну кореляційну взаємозалежність із параметрами функціональної активності тромбоцитів.

### Перспективи подальших досліджень

Перспективним видається вивчення взаємозв'язків між механізмами взаємодії систем регуляції водно-сольового обміну та агрегатного стану крові.

**Література.** 1. Гланц С. Медико-біологіческая статистика / С. Гланц // – М.: Практика, 1999. – 459 с. 2. Гоженко А.И. Функция и энергетический обмен почек у крыс при изменении объема циркулирующей крови / А.И.Гоженко, А.Л.Кухарчук, Ю.И. Грач // Физиол. ж. – 1985. – Т. 31, № 6. – С.667-673. 3. Киричук В.Ф. Жидкое состояние крови и его регуляция / В.Ф. Киричук // Клинические и теоретические аспекты тромбогенеза: Материалы «Круглого стола», Саратов, 2001. – С.3. 4. Малачилаева Х.М. Морфо-функциональный анализ микроциркуляции крови при дегидратации и коррекции перфтораном // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Рос. гос. мед. ун-т, Москва, 2000. – 20 с. 5. Мищенко В.П. Простой метод определения адгезивно-агрегационных свойств тромбоцитов / В.П.Мищенко, Н.В. Крохмаль, К.А. Надутый // Физиол. ж. – 1980. – Т. 26, № 2. – С.282-283. 6. Наточин Ю.В. Вазопрессин: механизм действия и клиническая физиология / Ю.В. Наточин // Пробл. эндокринол. – 2003. – Т. 49, № 2. – С.43-50. 7. Grabowski E.F. Shear stress decreases endothelial cell tissue factor activity by augmenting secretion of tissue

factor pathway inhibitor / E.F. Grabowski, A.J.Reininger, P.G. Petteruti et al. // Arteriosclerosis, Thrombosis, Vasc. Biol. – 2001. – Vol. 21, № 1. – P.157-162. 8. Riha P. Kinetics of blood coagulation, elasticity and fracture strain of clots / P.Riha, X.Wang, R. Liao et al. // Biorheology. – 1999. – Vol. 36, № 1-2. – P.153. 9. Westmuckett A.D. Fluid flow induces upregulation of synthesis and release of tissue factor pathway inhibitor in vitro / A.D.Westmuckett, C.Lupu, S.Roquefeuil et al. // Arteriosclerosis, Thrombosis, Vasc. Biol. – 2000. – Vol. 20, № 11. – P.2474-2482. 10. Zhang Yan Dier junyi daxue xuebao / Yan Zhang, Xing-Zhong Cong, Zong-Lai Jiang et al. // Acad. J. Second Mil. Med. Univ. – 2000. – Vol. 12, № 11. – P.1017-1019.

### ИЗМЕНЕНИЯ РЕГУЛЯЦИИ ГЕМОСТАЗА И ВОДНО-СОЛЕВОГО ОБМЕНА ПРИ УМЕНЬШЕНИИ ОБЪЕМА ЦИРКУЛИРУЮЩЕЙ КРОВИ

В. И. Швеи, С. И. Анохина,  
Н. В. Швеи, Г. И. Ходоровский

**Резюме.** В работе установлено, что перестройка гормональной регуляции водно-сольового обмена в ответ на острую изоосмолярную гипогидратацию направлена на задержку в организме воды и ионов натрия на фоне увеличения интенсивности вазоспастического регуляторного сигнала, что характеризуется увеличением содержания в крови ангіотензину II, антидіуретического гормона и уменьшением концентрации  $\alpha$ -предсердного натрийуретического пептида (ПНП). Концентрация в крови  $\alpha$ -ПНП выявляет отрицательную корреляционную взаимозависимость с параметрами функциональной активности тромбоцитов. Основным фактором, способствующим активации тромбоцитов в условиях острой изоосмолярной гипогидратации, является ангіотензин II, действие которого модулируется противоположными эффектами  $\alpha$ -ПНП.

**Ключевые слова:** изоосмолярная гипо- и гипергидратация, гормоны, гемостаз.

### REGULATING CHANGES OF HEMOSTASIS AND WATER-SALT METABOLISM WITH A VOLUME DECREASE OF CIRCULATING BLOOD

V. I. Shvets, S. I. Anokhina, N. V. Shvets, G. I. Khodorovsky

**Abstract.** It has been established in the paper that a change of the hormonal regulation of the water-salt metabolism in response to acute isoosmolarity hypohydration is directed at retaining the body's water and sodium ions with an underlying increase of the intensity of the vasospastic regulatory signal that is characterized by an increase of the blood angiotensin II content, antydiuretic hormone and concentration decrease of  $\alpha$ -atrial natriuretic peptide ( $\alpha$ -NUP).  $\alpha$ -NUP blood concentration reveals a negative correlation interdependence with the parameters of thrombocytic functional activity. The major factor, promoting an activity of thrombocytes under conditions of acute isoosmolarity hypohydration, is angiotensin II, whose activity is modulated by  $\alpha$ -NUP contrary effects.

**Key words:** isoosmic, hypo- and hyperhydration, hormones.

**Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)**

*Clin. and experim. pathol.* - 2010. - Vol.9, №2 (32). - P.111-113.

Надійшла до редакції 25.05.2010

Рецензент – проф. Ю. С. Роговий

© В. І. Швець, С. І. Анохіна, Н. В. Швець, Г. І. Ходоровський, 2010

УДК 6.16.61-008.64:612.017.2]:616.15

**В. Г. Шинкарюк**Буковинський державний медичний  
університет м. Чернівці**ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗНИКІВ  
ІОНОРЕГУЛЮВАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ НИРОК  
У ЩУРІВ У ДИНАМІЦІ РОЗВИТКУ  
ГЛІЦЕРОЛОВОЇ ГОСТРОЇ НИРКОВОЇ  
НЕДОСТАТНОСТІ ЗА РІЗНИХ УМОВ  
ОСВІТЛЕННЯ НА ФОНІ ЕКЗОГЕННОГО  
УВЕДЕННЯ ГОРМОНУ ШИШКОПОДІБНОГО  
ТІЛА МЕЛАТОНІНУ****Ключові слова:** Гостра ниркова  
недостатність, рабдоміоліз,  
мелатонін, фотоперіод.**Резюме.** На білих нелінійних щурах встановлено зміни основних показників іонорегулювальної функції нирок при гліцероловій гострій нирковій недостатності за різних умов освітлення на фоні уведення екзогенного мелатоніну.**Вступ**

Гостра ниркова недостатність (ГНН) - це симптомокомплекс який характеризується раптовим і стійким зниженням функції нирок, летальність при якому становить від 19 до 83% [1,2]. На долю ГНН у результаті рабдоміолізу, який є характерною ознакою гліцеролової моделі гострої ниркової недостатності припадає більше 40% смертності [3]. Рабдоміоліз - руйнування поперечно-посмугової тканини, може виникати внаслідок багатьох причин (різні травми, тромбоз судин, емболія, сепсис, лікарські препарати, отрути тощо). Тому діагностика, дослідження та лікування ГНН внаслідок рабдоміолізу має велике значення для практичної медицини. Основним пошкоджувальним фактором при рабдоміолізі вважають масивне надходження з тканини гема і гемопротеїнів у кров'яне русло [5]. Накопичення в клітинах нефронів на базальній мембрані вільного гема - прооксиданта призводить до активації процесів вільнорадикального окиснення, і як наслідок до розвитку оксидативного стресу. Схема лікування ГНН з плином часу удосконалюється у зв'язку з впровадженням нових ефективніших препаратів та покращання підходів лікування. Так, знайшли своє місце в лікуванні ГНН і антиоксиданти препарати що здатні значно знижувати активність вільнорадикального окиснення. Зокрема, антиоксидант мелатонін - нейрогормон епіфіза мозку хребетних тварин і людини [4]. У наш час мелатонін широко використовують в найрізноманітніших напрямках медицини зважаючи на його малу токсичність. Мелатонін зв'язує при пероксидному окисненні ліпідів найбільш токсичні гідроксильні радикали, пероксинітрид,

оксид азоту, синглетний кисень. Молекула мелатоніну є гідрофільно-ліпофільною, ця властивість дозволяє проникати в усі без винятку тканини і органи організму, і проникати через гематоенцефалічний бар'єр. Синтезується мелатонін тільки з настанням сутінок, а виділення його в кров'яне русло припиняється з появою світла, тобто мелатонін має фотоперіодичні властивості.

**Мета дослідження**

З'ясувати основні показники іонорегулювальної функції нирок при гліцероловій гострій нирковій недостатності за різних умов освітлення на фоні уведення мелатоніну.

**Матеріал і методи**

Експерименти проведені на 72 білих нелінійних щурах - самцях масою 170-190 г. Різні умови освітлення створювали за допомогою постійної темряви і постійного освітлення впродовж семи діб [1]. Як контроль брали тварин, що утримували за умов освітлення: 12 год світло і 12 год темрява. Після цього у тварин двох груп моделювали гостру ниркову недостатність за допомогою внутрішньом'язового уведення 50% гліцеролу в дозі 8 мл/кг маси тіла [9]. Одній групі тварин після моделювання ГНН вводили одноразово мелатонін у дозі 3,5 мг/кг маси впродовж 5 днів. На п'яту добу після ін'єкції гліцеролу у тварин моделювали водне навантаження, а через годину після цього провели евтаназію тварин шляхом декапітації під легким ефірним наркозом, дотримуючись положення "Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях"

Таблиця 1

Показники функції нирок при звичайному освітленні ( $\bar{x} \pm S_x$ )

	контроль (n=8)	ГНН 1 доба (n=8)	ГНН 5 доба (n=8)	ГНН 5 доба + мелатонін (n=8)
Діурез мл/2 год	4,2±0,29	2,4±0,28 p<0,001	3,2±0,20 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,01	3,5±0,44 p <sub>1</sub> <0,05
E Na <sup>+</sup> , мкмоль/2 год	1,7±0,14	2,3±0,33	2,4±0,19 p<0,05	1,5±0,28 p <sub>1</sub> <0,01
E K <sup>+</sup> , мкмоль/2 год	44,2±6,45	49,0±10,09 p<0,001	29,1±3,43 p<0,05	33,2±3,91 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,05
КФ, мкл/хв	652,4±58,67	320,7±31,70 p<0,001	390,4±32,21 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,01	562,5±73,44 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,05
R H <sub>2</sub> O, %	94,5±0,19	93,5±0,54	92,8±0,41 p<0,01	94,6±0,19 p <sub>2</sub> <0,01
R Na <sup>+</sup> , %	99,9±0,001	99,9±0,006 p<0,001	99,9±0,001 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,01	99,9±0,002 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001
Td Na <sup>+</sup> , мкмоль/2 год	520,9±37,32	247,0±27,42 p<0,001	360,9±18,18 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,01	421,8±50,47 p <sub>1</sub> <0,01
Tr Na <sup>+</sup> , мкмоль/2 год	9,2±0,84	3,7±0,43 p<0,001	4,8±0,38 p<0,001	7,5±0,99 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,05
E біка, мг/2 год	0,029±0,006	0,095±0,0025 p<0,001	0,089±0,0127 p<0,01	0,069±0,008 p<0,01
pH сечі, од	6,7±0,03	6,1±0,06	6,2±0,05 p<0,001	6,7±0,04 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001
E ТК, мкмоль/2 год	137,6±12,86	91,0±15,57 p<0,05	68,6±4,61 p<0,001	17,8±3,18 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001
E NH <sub>3</sub> , мкмоль/2 год	190,8±29,26	122,8±20,40	92,8±5,84 p<0,01	20,9±0,51 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,01

(Страсбург, 1986). У тварин забирали кров, з якої отримували плазму для дослідження вмісту іонів натрію, калію, креатиніну плазми. Також забирали сечу для визначення в ній вмісту іонів калію, натрію, білка, аміаку, титрованих кислот, діурезу. Статистичну обробку результатів досліджень проводили з використанням програми „BIOSTAT” з вирахуванням критерію t Стьюдента.

### Обговорення результатів дослідження

Отримні результати основних показників іонорегулювальної функції нирок чотирьох груп тварин наведені у трьох таблицях, для порівняння, відповідно (табл. 1, 2, 3).

Виявлено, що діурез різко знижується на першу добу після моделювання гліцеролової ГНН, що вказує на значне зниження фільтраційної здатності нефронів у наслідок масивного надходження до нефронів гему м'язових волокон. Молеку-

ли гему з великою молекулярною масою не в змозі проходити через пори в капілярах та нефронах, осідаючи на базальних мембранах нефронів та капілярів погіршують тим самим процес фільтрації [4]. На п'яту добу після моделювання ГНН ми спостерігаємо збільшення діурезу, що є результатом поступового відновлення певної кількості нефронів, які не зазнали критичного руйнування внаслідок рабдоміолізу. Крім цього, діурез зріс найбільше (на 12%) у тварин, яким вводили екзогенний мелатонін у порівнянні з контрольною групою тварин.

При дослідженні клубочкової фільтрації ми спостерігаємо подібну картину: зниження швидкості клубочкової фільтрації у тварин на першу добу після моделювання гліцеролової гострої ниркової недостатності та поступове зростання клубочкової фільтрації до п'ятої доби. Особливо чітко виявляється збільшення швидкості клубочкової фі-

Таблиця 2

Показники функції нирок при постійному світлі ( $\bar{x} \pm Sx$ )

	контроль (n=8)	ГНН 1 доба (n=8)	ГНН 5 доба (n=8)	ГНН 5 доба + мелатонін (n=8)
Діурез мл/2 год	4,0±0,20	2,9±0,35 p<0,05	2,8±0,33 p <sub>1</sub> <0,01	3,6±0,25
E Na <sup>+</sup> , мкмоль/2 год	1,7±0,09	3,5±0,98	1,4±0,16 p <sub>1</sub> <0,05	1,9±0,10 p <sub>2</sub> <0,05
E K <sup>+</sup> , мкмоль/2 год	30,4±2,27	66,6±9,53 p<0,01	27,8±2,78 p <sub>1</sub> <0,01	39,7±6,38 p <sub>1</sub> <0,05
КФ, мкл/хв	463,3±21,19	385,2±58,02	314,4±38,74 p<0,01	566,8±52,70 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,01
R H <sub>2</sub> O, %	92,7±0,22	93,3±0,34	92,4±0,21 p <sub>1</sub> <0,05	94,5±0,22 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001
R Na <sup>+</sup> , %	99,9±0,001	99,9±0,015 p<0,05	99,9±0,003 p <sub>1</sub> <0,05	99,9±0,002 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05
Td Na <sup>+</sup> , мкмоль/2 год	497,0±27,20	298,3±26,17 p<0,001	340,5±43,06 p<0,01	442,8±34,50 p <sub>1</sub> <0,01
Тр Na <sup>+</sup> , мкмоль/2 год	6,3±0,31	4,4±0,53 p<0,01	4,2±0,57 p<0,01	7,8±0,80 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,01
E біка, мг/2 год	0,054±0,008	0,083±0,017	0,065±0,015	0,110±0,019 p<0,05
pH сечі, од	6,8±0,04	6,0±0,05 p<0,001	6,7±0,04 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,001	7,0±0,03 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001
E ТК, мкмоль/2 год	88,75±9,26	103,5±8,60	59,5±7,40 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,01	21,0±1,29 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001
E NH <sub>3</sub> , мкмоль/2 год	124,8±15,72	130,6±14,93	71,2±8,75 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,01	38,3±3,61 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,05

льтрації у тварин, яким вводили мелатонін у порівнянні з контролем (на 44%).

При дослідженні показників екскреції білка ми отримали різке зростання його у тварин на першу добу після моделювання гліцеролової ГНН (у 3 рази), і поступове зниження його до п'ятої доби. Найнищий рівень екскреції білка отримано у тварин, яким вводили мелатонін у порівнянні з контролем (на 23%).

Кислотність сечі знижувалась у тварин на першу добу після моделювання гліцеролової ГНН (на 11%). При цьому цей показник майже не змінюється до п'ятої доби у тварин, яким не вводили мелатонін, і відновлюється до вихідного рівня при введенні мелатоніну у порівнянні з контролем. При визначенні екскреції титрованих кислот ми спостерігали поступове зниження їх рівня на протязі 5 днів.

Екскреція натрію поступово зростає з першої доби від моделювання гліцеролової ГНН і до п'ятої

у контрольних тварин (на 30%). І також екскреція натрію відновлюється до вихідного рівня у тварин, яким вводили мелатонін, у порівнянні з контролем.

У дистальному відділі нефрона після моделювання ГНН недостатності на першу добу стрімко зростає реабсорбція натрію (у 2 рази), різко падає реабсорбція іонів натрію у проксимальному відділі нефрона (у 2,5 рази). На п'яту добу після моделювання гліцеролової ГНН реабсорбція натрію у дистальному відділі нефрона зростає (на 50%), а також помітно зростає реабсорбція іонів натрію у проксимальному відділі нефрона (на 33%) у порівнянні з тваринами після першої доби моделювання гліцеролової ГНН. У тварин яким вводили мелатонін виявили зростання дистальної реабсорбції іонів натрію (на 20%), а також зростання проксимальної реабсорбції (на 35%) у порівнянні з тваринами яким не вводили мелатонін. При цьому практично не змінилися показники відносної реабсорбції води, іонів натрію.

Показники функції нирок при постійній темряві ( $\bar{x} \pm Sx$ )

	контроль (n=8)	ГНН 1 доба (n=8)	ГНН 5 доба (n=8)	ГНН 5 доба + мелатонін (n=8)
Діурез мл/2 год	4,1±0,27	2,6±0,35 p<0,05	3,5±0,34	5,2±0,35 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,01
E Na <sup>+</sup> , мкмоль/2 год	1,3±0,13	2,4±0,64	1,9±0,12 p <sub>1</sub> <0,05	2,1±0,24 p<0,05
E K <sup>+</sup> , мкмоль/2 год	25,1±4,07	51,1±13,93	34,3±2,31	45,2±3,89 p<0,01 p <sub>2</sub> <0,05
КФ, мкл/хв	584,4±44,5	387,1±99,86	408,2±58,42 p <sub>1</sub> <0,05	822,5±73,81 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,01
R H <sub>2</sub> O, %	93,9±0,27	94,2±0,45	92,3±0,69 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,05	94,6±0,19 p <sub>2</sub> <0,01
R Na <sup>+</sup> , %	99,9±0,002	99,9±0,002 p<0,001	99,9±0,04 p <sub>1</sub> <0,01	99,9±0,003 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,05
Td Na <sup>+</sup> , мкмоль/2 год	525,4±35,7	302,6±79,47 p<0,05	424,2±40,76	626,3±47,17 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,01
Tr Na <sup>+</sup> , мкмоль/2 год	8,3±0,67	5,0±1,29 p<0,05	5,4±0,80 p<0,05	11,1±1,07 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,01
E біка, мг/2 год	0,041±0,00	0,148±0,047 p<0,05	0,035±0,006 p <sub>1</sub> <0,05	0,066±0,014
pH сечі, од	6,8±0,02	6,3±0,04 p<0,001	6,7±0,04 p <sub>1</sub> <0,001	6,6±0,05 p <sub>1</sub> <0,01
E ТК, мкмоль/2 год	102,75±9,4	6,3±0,04	73,3±4,79 p <sub>1</sub> <0,05	30,2±1,73 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,001
E NH <sub>3</sub> , мкмоль/2 год	174,25±21,	130,7±34,53	122,9±8,76 p <sub>1</sub> <0,05	41,2±5,06 p<0,001 p <sub>2</sub> <0,001

**Примітка.** E - екскреція; R - відносна реабсорбція; КФ - клубочкова фільтрація; Td - дистальна реабсорбція; Tr - проксимальна реабсорбція; p - вірогідність різниць порівняно до контрольної групи; p<sub>1</sub> - вірогідність різниць до групи тварин після моделювання ГНН на першу добу; p<sub>2</sub> - вірогідність різниць порівняно до групи тварин після моделювання ГНН на п'яту добу; n - число спостережень.

Із результатів наших досліджень видно, що різні умови освітлення суттєво не можуть впливати на перебіг гліцерової ГНН. Проте при введенні екзогенного мелатоніну виявляються суттєві зміни деяких основних показників функції нирок. Так, мелатонін збільшує діурез, підвищує швидкість клубочкової фільтрації, призводить до зростання реабсорбція натрію в проксимальному та дистальному відділах нефрона. Також збільшується екскреція титрованих кислот та аміаку. Ми припускаємо, що ці зміни пов'язані насамперед із сумарним впливом екзогенного мелатоніну та мелатоніну що секретується епіфізом тварин. Адже секреція мелатоніну

відбувається тільки з настанням сутінок [1,2]. Ці зміни особливо чітко спостерігаються у тварин, що утримувалися при постійній темряві. Очевидно, що мелатонін має подвійний вплив на перебіг гліцерової ГНН. З одного боку, це є протекторний вплив при гліцеровій гострій нирковій недостатності, безпосередньо пов'язаний з антиоксидантною дією мелатоніну [2,9], а з іншого - здатність мелатоніну активувати антиоксиданту систему, зокрема такі ферменти як каталазу, глутатіонпероксидазу, супероксиддисмутазу [3].

Наші експерименти підтверджують вже деякі існуючі дані подібних експериментальних дослі-

джені [3,5,9]. Разом із тим, ми дістали нові результати, які допоможуть розробити нові напрямки покращання перебігу та прогнозу такого невідкладного стану як ГНН за допомогою можливого застосування мелатоніну.

### Висновки

1. Мелатонін якісно покращує профіль основних показників іонорегуляторної функції нирок при гліцероловій гострій нирковій недостатності, тим самим поліпшує прогноз цього невідкладного стану.

2. Умови освітлення впливають на перебіг гліцеролової ГНН: найсуттєвіші позитивні зміни експериментальних показників виявлені у тварин, що утримувались при постійній темряві у поєднанні з уведенням екзогенного мелатоніну.

### Перспективи подальших досліджень

Буде продовжене вивчення патогенезу експериментальної гострої ниркової недостатності з розробленням методів корекції.

**Література.** 1. *Заморський І.І.* Спосіб та пристрій для моделювання біоритмологічних змін / І.І. Заморський, В.П. Пішак, І.Ю. Сопова, Г.І. Ходоровський // Бюл. "Промислова власність". - 2002.- №9.- С.14. 2. *Ломакіна Ю.В.* Вплив мелатоніну на показники про- та антиоксидантного стану крові старих щурів за зміненого фотоперіоду та іммобілізаційного стресу/ Ю.В. Ломакіна // Бук. мед. вісник.- 2007.- Т. 11, №4. - С. 108-110. 3. *Мецишен І.Ф.* Мелатонін: обмін та механізм дії / І.Ф. Мецишен, В.П. Пішак, І.І. Заморський // Бук.мед.вісник.- 2001.-Т.5, №2.- С.3-15. 4. *Пупіз Л.А.* Клінічна нефрологія.-К.: Здоров'я, 2004.- 256с. 5. *Anisimov V.N.* Melatonin as antioxidant, geroprotector and anticarcinogen. / V.N. Anisimov, I.G. Popovich, M.A. Zabezhinski // Biochem. Biophys. Acta. - 2006. - Vol. 1757. - P. 573-589. 6. *Ekrem Ereğ, Nephrol. Dial. Transplant / Ereğ Ekrem, Sever Mehmet Sukru, Kamil Serdengençti // Nephrol. Dial. Transplant. - 2002. - Vol. 17. - P. 33-40.* 7. *Galle J.* Oxidative stress and vascular injury - relevant for atherogenesis in uraemic patients? / J. Galle, C. Wanner // Nephrol. Dial. Transplant. - 1997. - Vol. 12(12). - P. 2480-2483. 8. *Locatelli F.* Oxidative stress in end-stage renal disease: an emerging threat to patient outcome. / F. Locatelli, B. Canaud, K. Eckardt // Nephrol Dial Transplant 2003. - Vol. 18(7). - P. 1272-1280. 9. *Oken D.E.* Glycerol-induced hemoglobinuric acute renal failure in the rat. I. Micropuncture

study of the development of oliguria / D.E. Oken, M.L. Arce, D.R. Wison // J. Clin. Invest.-1966.- Vol. 45.-P.724-V.728. 10. *Reiter R.J.* Functional pleiotropy of the neuro-hormone melatonin: antioxidant protection and neuroendocrine regulation / R.J. Reiter // Front. Neuroendocrinol.- 1995. - Vol. 16, №4. - P. 383-415.

### ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИОНОРЕГУЛЯТОРНОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК У КРЫС В ДИНАМИКЕ РАЗВИТИЯ ГЛИЦЕРОЛОВОЙ ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ УСЛОВИЯХ ОСВЕЩЕНИЯ НА ФОНЕ ЭКЗОГЕННОГО ВВЕДЕНИЯ ГОРМОНА ШИШКОВИДНОГО ТЕЛА МЕЛАТОНИНА

*В. Г. Шинкарьюк*

**Резюме.** На белых беспородных крысах установлено изменения основных показателей ионорегуляторной функции почек у крыс в динамике развития глицероловой острой почечной недостаточности при различных условиях освещения на фоне экзогенного введения гормона шишковидного тела мелатонина

**Ключевые слова:** острая почечная недостаточность, рабдомиолиз, мелатонин, фотопериод.

### A CHARACTERISTIC OF THE BASIC INDICES OF THE IONOREGULATING RENAL FUNCTION OF RATS IN THE DYNAMICS OF THE DEVELOPMENT OF GLYCEROL-INDUCED ACUTE RENAL INSUFFICIENCY UNDER DIFFERENT CONDITIONS OF LIGHTING AGAINST A BACKGROUND OF AN EXOGENOUS INTRODUCTION OF MELATONIN HORMONE OF THE PINEAL BODY

*V. G. Shynkariuk*

**Abstract.** Changes of the basic indices of the ionoregulating renal function of rats in the dynamics of the development of glycerol – induced acute renal insufficiency under different conditions of lighting against a background of an exogenous introduction of melatonin hormone of the pineal body have been determined on white mongrel rats.

**Key words:** acute renal insufficiency, rhabdomyolysis, melatonin, photoperiod.

**Bukovinian state Medical University (Chernivtsi)**

*Clin. and experim. pathol.- 2010.- Vol.9, №2 (32).-P.114-118.*

*Надійшла до редакції 25.05.2010*

*Рецензент – проф. Ю. Є. Розговий*

*© В. Г. Шинкарьюк, 2010*



УДК 616-091.8

**С. А. Шнайдер**  
**В. О. Ульянов**Одеський державний медичний  
університет**ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА  
РІЗНИХ МОДЕЛЕЙ ХРОНІЧНОГО  
ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ****Ключові слова:** хронічний генералізований пародонтит, патоморфоз, експериментальна модель**Резюме.** У статті проаналізовано перебіг хронічного генералізованого пародонтиту при відтворенні захворювання з використанням різних моделей. Запропоновано новий спосіб моделювання хронічного генералізованого пародонтиту, для дослідження його природного патоморфозу.**Вступ**

Численні фундаментальні та клінічні дослідження досі не дозволяють остаточно вирішити проблему хронічного генералізованого пародонтиту [3]. Окрім того, захворювання поширюється, зростає кількість хворих молодого віку, існуючі методи лікування недостатньо ефективні, змінюється клінічний перебіг пародонтиту [6]. Вважається що основними чинниками, які спричиняють патоморфоз пародонтиту - є вплив несприятливих факторів довкілля, в першу чергу хронічного стресу [11, 12, 13]. Враховуючи вищенаведене, для розробки ефективних методів лікування, профілактики та прогнозування пародонтиту необхідні методи його експериментального відтворення, які б враховували можливість патоморфозу. Отже, актуальним є розробка таких методів, що дозволить не лише отримати адекватну модель захворювання, а й з'ясувати механізми патоморфозу хронічного генералізованого пародонтиту, оптимізувати індивідуальний підхід до його лікування.

**Мета дослідження**

Розробити способи відтворення хронічного генералізованого пародонтиту для дослідження природного патоморфозу захворювання.

**Матеріал і методи**

Експериментальні дослідження проведені на статевозрілих самцях щурів лінії Вістар, відповідно до науково-практичних рекомендацій з утримання лабораторних тварин і роботи з ними [5] та положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та наукових цілей».

Відповідно до мети та задач дослідження тварини були розподілені на групи: щурі (народжені

інтактними тваринами) - відтворювали хронічний генералізований пародонтит методом зменшення жувального навантаження; щурі (народжені інтактними тваринами) - відтворювали хронічний генералізований пародонтит методом зменшення жувального навантаження на фоні хронічного емоційно-больового стресу; щурі (народжені  $\gamma$ -опроміненими тваринами) - відтворювали хронічний генералізований пародонтит методом зменшення жувального навантаження; щурі (народжені  $\gamma$ -опроміненими тваринами) - відтворювали хронічний генералізований пародонтит методом зменшення жувального навантаження на фоні хронічного емоційно-больового стресу.

Хронічний генералізований пародонтит відтворювали за допомогою моделі зниженої жувальної функції. Тварини знаходилися на пастоподібному раціоні харчування (65 г на добу) протягом 30 діб [1].

Для отримання потомства  $\gamma$ -опромінених тварин, самців і самок щурів перед спарюванням, піддавали загальному фракційному  $\gamma$ -опроміненню на гаматерапевтичній установці АГАТ-Р (ізотоп  $^{60}\text{Co}$ ) по 0,1 Гр кожні 72 години, до досягнення сумарної дози 1,0 Гр. Дозиметричний контроль проводився дозиметричною службою Обласного онкологічного диспансеру (м. Одеса), на базі якого проводили опромінення. Самців, отриманих від  $\gamma$ -опромінених попередників, по досягненні тримісячного віку залучали до експериментальних досліджень в групі третій та четвертій.

Для моделювання хронічного стресу (група II, IV) використовували класичну модель, яка передбачає щоденну тригодинну дію електричного струму силою 6 мА протягом 18 діб у спеціальній камері з двома платформами, в дно яких вмонтовані електроди. Електричні імпульси подавали дозовано і стохастично. Між ударами електричного

струму тварини постійно знаходяться в напруженому стані, очікуючи наступного подразнення, що створює в щурів тривогу, яка супроводжується характерними вегетативними реакціями: тахіпное, тахікардія, екзофтальм, вокалізація, агресивна оборонна поза. Стадія тривоги при цьому тривала в перші чотири доби, з п'ятої по чотирнадцяту добу тривала стадія резистентності. Нарешті після п'ятнадцятої доби стресогенного впливу електричного струму розвивалася стадія виснаження. [4]. У тварин II, IV груп відтворення пародонтиту розпочинали на 15 добу моделювання хронічного стресу, тобто на початку стадії виснаження.

Тварин виводили з експерименту – на 7, 14, 21 та 30 добу моделювання пародонтиту. Щурів забивали шляхом швидкої декапітації, оцінювали макроскопічні зміни тканин пародонту [1], динамічну рухливість зубів за допомогою приладу "Периотест" (виробництво Siemens), на скелетованій нижній щелепі визначали лінійні розміри оголення коренів молярів, після чого визначали відносне оголення коренів молярів, як частку відстані від краю зубної альвеоли до нижнього краю коронкової частини зуба до відстані від краю зубної альвеоли до верхнього краю коронки зуба. Визначали щільність кісткової тканини альвеолярного відростку нижньої щелепи за допомогою денситометрії рентгенограм (отриманих за допомогою установки "Heliodent Vario") щелепи на світловому мікроскопі "Carl Zeiss", обладнаному системою відеоаналізу зображень із використанням програмного забезпечення „ВідеоТест-Мастер Морфологія” (ООО „ВідеоТест”, Россия).

Оцінку вірогідності відмінностей досліджуваних показників проводили за допомогою дисперсійного аналізу. У разі, якщо нульова гіпотеза відкидалася, для подальшого аналізу використовували критерій Ньюмена-Кейлса [2].

### Обговорення результатів дослідження

У результаті проведених досліджень виявлено, що за фізіологічних умов структурно-функціональні властивості тканин пародонта не відрізняються в потомства інтактних і  $\gamma$ -опромінених щурів (табл. 1). Але у потомства  $\gamma$ - опромінених тварин експериментальний хронічний генералізований пародонтит прогресує швидше, ніж у потомства інтактних тварин.

З'ясовані особливості перебігу пародонтиту при відтворенні його різними експериментальними моделями. За основу взято класичну модель відтворення хронічного пародонтиту, яка рекомендована для доклінічного дослідження пародонтопротекторних властивостей лікарських засобів [1]. Отримані дані (група 1) співпадають з даними літератури про зміни тканин пародонта при моделюванні пародонтиту за даною методикою [1]. В даному випадку спостерігали збільшення показника відносного оголення молярів та динамічної рухливості зубів.

В свою чергу хронічний емоційно-больовий стрес змінює перебіг пародонтиту (група 2), збільшуються темпи оголення молярів і динамічної рухливості зубів. На 30 добу експерименту в щурів другої групи порівняно з першою оголення молярів було більшим на 9%, динамічна рухливість зубів – на 24,1%. Щільність кісткової тканини зазнавала мінімальних зрушень, порівняно з іншими показниками. Таким чином, отримані дані свідчать про те, що при відтворенні пародонтиту за класичною методикою уражується в першу чергу сполучна тканина періодонту, слизової оболонки ясен, порушується цілісність епітеліального прикріплення. Внаслідок цих зрушень збільшується рухливість зубів. Хронічний стрес спричиняє додатково зміни і в кістковій тканині. Отже ушкодження ще одного компоненту пародонту

Таблиця 1

Структурно-функціональні властивості тканин пародонта ( $M \pm m$ ,  $n=7$ )

Потомство щурів	Відносне оголення молярів (%)	Динамічна рухливість зубів (ум.од.)	Щільність кісткової тканини (ум.од.)
Інтактних	28,7 $\pm$ 1,3	3 $\pm$ 0,07	1,81 $\pm$ 0,04
Опромінених	28,9 $\pm$ 1,1	3,1 $\pm$ 0,04	1,79 $\pm$ 0,02

**Примітка.** Відмінності між потомством інтактних і  $\gamma$ -опромінених щурів статистично не вірогідні ( $p > 0,05$ )

Стан тканин пародонта при відтворенні пародонтиту різними способами ( $M \pm m$ ,  $n=7$ )

Група	Доба спостереження	Відносне оголення молярів (%)	Динамічна рухливість зубів (ум.од.)	Щільність кісткової тканини (ум.од.)
I	7	29±1,4	3,4±0,05* <sup>1</sup>	1,82±0,02
	14	35,7±1,3* <sup>1</sup>	3,9±0,05* <sup>1</sup>	1,8±0,03
	21	39,1±1,3* <sup>1</sup>	5,8±0,06* <sup>1</sup>	1,79±0,03
	30	46,9±1,4* <sup>1</sup>	7,9±0,06* <sup>1</sup>	1,69±0,04* <sup>1</sup>
II	7	30,2±1,2	3,7±0,03* <sup>1</sup>	1,8±0,03
	14	36,2±1,3* <sup>1</sup>	4,1±0,05* <sup>1</sup>	1,69±0,03* <sup>1,2</sup>
	21	43,1±1,2* <sup>1</sup>	7,1±0,08* <sup>1,2</sup>	1,61±0,02* <sup>1,2</sup>
	30	51,1±1,2* <sup>1,2</sup>	9,8±0,08* <sup>1,2</sup>	1,54±0,02* <sup>1,2</sup>
III	7	29,8±1,1	3,5±0,04* <sup>1</sup>	1,84±0,03
	14	39,4±1,3* <sup>1,3</sup>	3,8±0,06* <sup>1</sup>	1,82±0,04
	21	44,5±1,5* <sup>1,3</sup>	6,9±0,05* <sup>1,3</sup>	1,76±0,03
	30	59,3±1,7* <sup>1,3</sup>	9,7±0,05* <sup>1,3</sup>	1,61±0,03* <sup>1</sup>
IV	7	31,4±1,2	3,8±0,04* <sup>1</sup>	1,72±0,03
	14	43,2±1,4* <sup>1,4</sup>	5,1±0,05* <sup>1,4</sup>	1,61±0,02* <sup>1,4</sup>
	21	54±1,6* <sup>1,4</sup>	8,3±0,08* <sup>1,4</sup>	1,53±0,03* <sup>1,4</sup>
	30	67,5±1,8* <sup>1,4</sup>	12,6±0,1* <sup>1,4</sup>	1,41±0,01* <sup>1,4</sup>

**Примітка.** \*<sup>1</sup> –  $p < 0,05$  порівняно з інтактними тваринами, отриманими відповідно від  $\gamma$ -опромінених і неопромінених щурів (табл. 1); \*<sup>2</sup> –  $p < 0,05$  при порівнянні груп I і II; \*<sup>3</sup> –  $p < 0,05$  при порівнянні груп I і III; \*<sup>4</sup> –  $p < 0,05$  при порівнянні груп II і IV.

спричиняє зростання темпів збільшення динамічної рухливості зубів.

У щурів отриманих від  $\gamma$ -опромінених тварин виявлено відмінності перебігу хронічного пародонтиту (група 3) від потомства інтактних щурів (група 1). Починаючи з 14 доби експерименту був більшим показник відносного оголення молярів і відповідно зростала динамічна рухливість зубів, хоча зрушення в кістковій тканині за напрямком та кількісно не відрізнялися від групи 1 (табл. 2).

Нарешті, максимальні зрушення структурно-функціональних властивостей тканин пародонта спостерігали при відтворенні пародонтиту на фоні хронічного стресу в потомства  $\gamma$ -опромінених щурів (табл. 2). У групі 4, порівняно з другою групою на 30 добу експерименту показник відносного оголення молярів був більшим на 32,1%, динамічна рухливість зубів була більшою на 28,6%. Щільність кісткової тканини становила 91% від показників щурів другої групи, що свідчить про демінералізацію кісткової тканини щелепи.

Відмінності перебігу хронічного пародонтиту в потомства  $\gamma$ -опромінених щурів, свідчать про наявність змін у тканинах їх пародонта, які однак не проявляються за фізіологічних умов. В основі цих відмінностей ймовірно лежать порушення метаболізму біополімерів сполучної тканини, функціональної активності ядер епітеліоцитів, зниження функціональних резервів тіол-дисульфідної системи тканин пародонта, виявлені в по-

томства  $\gamma$ -опромінених тварин раніше проведеними дослідженнями [9, 10].

Не виключено, що описані зміни є ознакою існування в клітинах тканин пародонта нестабільності генетичного апарата [7, 8]. Даний стан може передаватися в поколіннях опромінених людей і тварин, фенотипічно або не виявлятися, або викликати порушення структури і функціонування клітин, аж до злоякісної трансформації. Не виключено, що радіаційно-індукована нестабільність генетичного апарата соматичних клітин лежить в основі порушень реактивності і резистентності організму в цілому і порушень регенерації тканин пародонта зокрема, що, в сукупності, і призводить до прискорення прогресування експериментального хронічного генералізованого пародонтиту в потомства  $\gamma$ -опромінених тварин.

## Висновки

1. Швидкість прогресування хронічного генералізованого пародонтиту в щурів, отриманих від  $\gamma$ -опромінених попередників вища, ніж в інтактних тварин, що проявляється більшою виразністю дистрофічних процесів в пародонті та кістковій тканині альвеолярного відростка нижньої щелепи.

2. Відтворення хронічного емоційно-больового стресу сприяє прискоренню прогресування пародонтиту більшою мірою у потомства  $\gamma$ -опромінених тварин.

**Перспективи подальших досліджень**

Запропонована модель відтворення хронічно-генералізованого пародонтиту є основою для подальшого дослідження механізмів патоморфозу даного захворювання і розробки нових патогенетично обґрунтованих методів профілактики та лікування, модель може бути застосована для доклінічного дослідження пародонтопротекторних засобів.

**Література.** 1. *Воскресенский О.Н.* Доклиническое изучение средств профилактики и лечения пародонтита (пародонтопротекторов). Методические рекомендации. - К.: Авиценна, 2002. - 16 с. 2. *Гланц С.* Медико-биологическая статистика / Гланц С. - М.: Практика, 1998. - 459 с. 3. *Дмитриева Л.А.* Пародонтит / Под ред. Л.А. Дмитриевой. - М.: МЕДпресс-информ, 2007. - 504 с. 4. *Доклинические исследования лекарственных средств (методические рекомендации)* / Под ред. чл.-кор. АМН Украины О.В. Стефанова. - К.: Авицена, 2001. - 528 с. 5. *Кожем'якін Ю.М.* Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин, та роботи з ними / Ю.М. Кожем'якін, О.С. Хромов, М.А. Філоненко та ін. // - К.: Авіцена, 2002. - 156 с. 6. *Подгаецкая О.Е.* Этиология и патогенез хронического генерализованного пародонтита / О.Е. Подгаецкая, С.А. Шнайдер // Буковинський медичний вісник. - 2007. - Т. 11, № 1. - С. 127-130. 7. *Сигнальная функция активных форм кислорода в регуляторных сетях ответа клеток на повреждающие воздействия: участие в реализации радиочувствительности и нестабильности генома* / В.Ф. Михайлов, В.К. Мазурик, Е.Б. Бурлакова [и др.] // Радиационная биология. Радиоэкология. - 2003. - Т. 43, № 1. - С. 5-18. 8. *Чумак А.А.* Молекулярно-генетичні механізми в реалізації віддалених наслідків іонізуючого випромінювання / А.А. Чумак, Д.А. Базіка, І.В. Абраменко // Ж. Акад. мед. наук України. - 2006. - Т. 12, № 1. - С. 161-167. 9. *Шнайдер С.А.* Вміст оксипроліну в альвеолярному відростку щурів різного віку, попередники яких були опромінені / С.А. Шнайдер // Інтегративна антропологія. - 2006. - № 1. - С. 11 - 13. 10. *Шнайдер С.А.* Особливості перебігу експериментального пародонтиту у нащадків  $\gamma$ -опромінених щурів / С.А. Шнайдер // Актуальні проблеми функціональної морфології та інтегративної антропології. Прикладні аспекти морфології: наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвячена 30-річчю науко-

во-дослідної лабораторії функціональної морфології та генетики розвитку ВНМУ ім. М.І. Пирогова та пам'яті професорів-морфологів Терентьєва Г.В., Роменського О.Ю., Когана Б.Й., 20-21 травня 2009 року: матеріали. - Вінниця: друкарня ВНМУ, 2009. - С. 319-320. 11. *Kornman K.S.* Mapping the pathogenesis of periodontitis: a new look / K.S. Kornman // J. Periodontol. - 2008. - Suppl 8. - P. 1560-1568. 12. *Persson G.R.* Perspectives on periodontal risk factors / G.R. Persson // J Int Acad Periodontol. - 2008. - № 3. - P. 71-80. 13. *The potential impact of periodontal disease on general health: a consensus view* / R.C. Williams, A.H. Barnett, N. Claffey [at all.] // Curr Med Res Opin. - 2008. - № 6. - P. 1635-1643.

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАЗНЫХ МОДЕЛЕЙ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА**

*С. А. Шнайдер, В. О. Ульянов*

**Резюме.** В статье дана сравнительная характеристика течения хронического генерализованного пародонтита при его моделировании с использованием разных методик. Предложен новый способ моделирования хронического генерализованного пародонтита, для исследования его естественного патоморфоза.

**Ключевые слова:** хронический генерализованный пародонтит, патоморфоз, экспериментальная модель.

**THE COMPARATIVE DESCRIPTION OF DIFFERENT PATTERNS OF CHRONIC GENERALIZED PERIODONTITIS**

*S. A. Shnaider, V. O. Ulianov*

**Abstract.** The comparative description of chronic generalized periodontitis course in case of its modeling using different methods is given in the article. A new method of modeling of chronic generalized periodontitis to investigate its natural pathomorphism is suggested.

**Key words:** chronic generalized periodontitis, pathomorphism, experimental model disease.

*Clin. and experim. pathol. - 2010. - Vol.9, №2 (32). - P.119-122.*

*Надійшла до редакції 25.05.2010*

*Рецензент – Доц. Н. Б. Кузник*

*© С. А. Шнайдер, В. О. Ульянов, 2010*

УДК 616.12-008.318

**Е. Ц. Ясинська**  
**В. Е. Кардаш**  
**Г. Я. Кардаш**  
**С. І. Понцак**

## СОЦІАЛЬНІ УМОВИ ЖИТТЯ ТА ПОРУШЕННЯ РИТМУ ТА ПРОВІДНОСТІ СЕРЦЯ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Ключові слова:** вікові періоди, когортні групи, соціальні фактори, фактори умов життя, сприяння появі чинників.

**Резюме.** На основі повікового аналізу впливу чинників установлено, що соціальні фактори періоду дитинства та підліткового віку можуть сприяти в подальшому виникненню аритмій у період трудової діяльності та пенсійному віці.

### Вступ

Порушення ритму та провідності серця зростають із року в рік і нині є основною причиною раптової серцевої смерті, особливо у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) [5].

Високу поширеність аритмій пов'язують із демографічним постарінням населення, і насамперед, з дією чинників ризику [4,6].

Тому зараз велика увага приділяється вивченню впливу чинників, особливо властивостям їх дії залежно від віку [3,4,6].

Установлено, що при ряді захворювань (атеросклероз, ішемічна хвороба серця, інфаркт міокарда та ін.) існують фактори, під впливом яких формуються початки цих захворювань ще в дитячому віці [1,2,4].

Даних, про наявність таких чинників, особливо соціальних, при порушеннях ритму та провідності серця в доступній літературі ми не зустріли.

### Мета дослідження

Виявити характерні для періодів дитинства, придбання спеціальності та трудової діяльності соціальні чинники ризику аритмій та встановити вплив спеціальних чинників ризику ранніх вікових періодів на виникнення аритмій у старших вікових періодах.

### Матеріал і методи

Для виявлення можливого впливу чинників ранніх вікових періодів, особливо соціальних, на виникнення аритмій в періоді трудової діяльності та в більш старших вікових періодах була використана повікова періодизація: період дитинства (дошкільний та шкільний), період придбання спеціальності (навчання в вузах, технікумах, професійно – технічних училищах) та період трудової діяльності.

Ці періоди в свою чергу були розподілені на когортні групи за роками народження. Групування за роками народження дозволило значною мірою врахувати вплив соціальних умов тих років.

1. Першу групу склали особи, що народилися в 1930-1940 роках. Це роки голодомору та сталінських репресій в східній частині України та окупації Північної Буковини Румунією. Для корінного населення краю цей період характеризується важким соціальним, національним та економічним гнітом та вкрай низьким рівнем стану медичної допомоги.

2. Другу групу склали особи, що народились в 1941 – 1945 роках, раннє дитинство яких співпало з важкими роками Великої вітчизняної війни, тимчасової німецько – фашистської окупації та її наслідками.

3. Третю групу склали особи, що народилися в післявоєнні роки з 1946-1960 роки. Ці роки пов'язані з відбудовою краю. Поступово життя людей та медичне обслуговування їх стало покращуватися і вже в 60 роках повністю нормалізувалося.

У кожному періоді та групі тестами соціальних умов та способу життя слугували найбільш вимірні фактори, дія яких добре збереглася в пам'яті опитуваних.

На основі виділених таким чином чинників була розроблена для збору даних спеціальна карта.

У зборі даних був використаний метод спостереження.

З цією метою проведено впродовж трьох років у динаміці клініко-статистичний аналіз стану здоров'я відібраних методом рандомізації 215 хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) без ознак порушення ритму та провідності серця (контрольна група) та 93 хворих на ішемічну хворобу серця з ознаками порушень ритму серця (основна група). На кожного хворого заповнювалася вказана вище карта, в яку вносилися дані про чинники ризику, спосіб життя, умови праці, побуту та інше. Поряд із цим для збору даних була використана первинно-облікова медична документація (індивідуальні карти амбулаторного хворого, історії хвороби, тощо). При необхідності опитувалися родичі хворого.

Все це дозволило одержати вичерпні дані про чинники ризику соціального характеру у хворих на ішемічну хворобу серця з ознаками та без ознак порушень ритму та провідності серця.

Для визначення вірогідності впливу чинників на поширеність порушень ритму серця при групуванні матеріалу були використані: когортний метод, направлений врівноважений відбір за методом парної вибірки, метод контрольних груп.

Математичним методом обробки матеріалу служили: критерій (t) Стюдента, критерій Хі-квадрат ( $\chi^2$ ) Пірсона, коефіцієнт кореляції альтернативної варіації (r) та кутовий перетворювач Фішера ( $U_p$ ).

### Обговорення результатів дослідження

**Період дитинства.** У період росту та формування дитячого організму, як відомо, вирішальну роль грають такі соціальні фактори як харчування, житло, фізична активність, умови навчання, відпочинку. Нами враховано також місце народження (місто, село, райцентр), а також особливості місцевості, де провів своє дитинство хворий.

У період дитинства у хворих на ішемічну хворобу серця з ознаками порушень ритму та провідності серця більш часто зустрічалися такі фактори як незадовільне харчування, перенесенні захворювання, недостатня фізична активність, погані житлові умови ( $\chi^2 = 29,7$ ,  $d_x = 3$ ,  $p < 0,01$ ).

Виявлений також виражений зв'язок між поширеністю порушень ритму серця та місцем проживання ( $r = 0,17$ ,  $d_x = 176$ ,  $p < 0,05$ ). Найвища поширеність порушень ритму була відмічена серед корінних жителів великих міст, найнижча – серед осіб, що майже все життя провели на селі. Різниця статистично вірогідна ( $U_p = 2,32$ ,  $p < 0,01$ ).

Вплив місця проживання на поширеність аритмій тісно пов'язаний з таким фактором як фізична активність ( $r = 0,23$ ,  $d_x = 194$ ,  $p < 0,01$ ) серед тих, що народилися і провели своє дитинство на селі переважають особи, які з ранніх років займалися фізичною працею. Це відноситься якоюсь мірою і до тих, що народилися в райцентрах і менше всього до дітей, що народилися і провели своє дитинство у великих містах ( $U_p = 2,16$ ,  $p < 0,01$ ).

Значно вища поширеність порушень ритму серця відмічена серед тих, хто рано втратив батьків, особливо матір. Втрата батька переносилася менш важко ( $\chi^2 = 27$ ,  $d_x = 2$ ,  $p < 0,01$ ).

Виявлений також зв'язок порушень ритму серця з числом дітей у сім'ї, в якій провів своє дитинство хворий. Рідше всього реєструвалися порушення ритму серця у хворих на ішемічну хворобу серця, які провели своє дитинство в малих сім'ях і значно частіше в тих, які провели своє

дитинство в багатодітних сім'ях ( $\chi^2 = 6,26$ ,  $d_x = 2$ ,  $p < 0,05$ ).

У ряді випадків вирішальне значення мав не розмір сім'ї, а пияцтво батька, тяжкі хвороби одного з них, або інших членів сім'ї (туберкульоз, психічні захворювання та інше) ( $\chi^2 = 10$ ,  $d_f = 2$ ,  $p < 0,01$ ).

Сприяння соціальних чинників періоду дитинства виникненню аритмій в більш старших вікових періодах проявлялося в когортній групі усіх років.

**Період придбання спеціальності.** У період придбання професії найбільш повно проявлялася дія двох факторів: харчування та квартирних умов. Найнижчі показники поширеності аритмій в цей період відмічені у хворих на ішемічну хворобу серця з добрим харчуванням. Із погіршенням харчування, показники поширеності аритмій зростали. При доброму харчуванні показник поширеності порушень ритму становив 3,2 на 100 опитаних, при поганому – 14,8% (різниця статистично вірогідна ( $U_p = 2,19$ ,  $p < 0,01$ )).

Виявлений також в період придбання спеціальності зв'язок порушень ритму серця з квартирними умовами. При задовільних квартирних умовах показник поширеності аритмій становив 2,4 на 100 обстежених, при поганих 15,8. Різниця статистично вірогідна ( $t = 6,3$ ,  $p < 0,001$ ).

**Період трудової діяльності.** Найбільш повно відображають умови життя в період трудової діяльності такі фактори, як постійність роботи в одній і тій же установі, покликання до даної професії, взаємовідносини на роботі і сім'ї, стан харчування, щоденний та щотижневий відпочинок, житлові умови, сімейний стан, чисельність дітей в сім'ї, нервово-психічні травми, перенесені захворювання, особливо наявність хронічних захворювань, пияцтво, куріння та інше.

В усіх випадках нами вивчався вплив цих чинників на поширеність порушень ритму та провідності серця в період трудової діяльності.

Із числа опитаних, переважна більшість на момент обстеження мала достатньо добре харчування. При доброму харчуванні показник поширеності порушень ритму та провідності серця становив 2,8 на 100 опитаних, при поганому – 16,8 ( $U_p = 3,9$ ,  $p < 0,01$ ).

Характер відпочинку працюючих істотно впливав на поширеність порушень ритму серця. Найбільш високі рівні порушень ритму серця у хворих на ішемічну хворобу серця спостерігалися в тих, що не мали нормального щоденного та щотижневого відпочинку, часто недосипали, або страждали безсонням ( $\chi^2 = 31,6$ ,  $d_f = 2$ ,  $p < 0,01$ ).

Переважна більшість обстежених проживала у власних та комунальних квартирах. Найменше квартири всього 3,4% із числа опитаних, причому, більшість із них, це особи до 30 років.

На відмінну від періоду дитинства, поширеність порушень ритму серця у працюючих жінок була більш високою у тих, які проживали у власних домах (10,3 на 100 опитаних) проти 3,3%, котрі проживали в комунальних квартирах. Очевидно, для працюючих жінок, догляд за власним будинком був складнішим, ніж догляд за комунальною квартирою ( $U_p=2,32$ ,  $p<0,01$ ).

Ступінь впливу сімейного положення знаходиться в тісному зв'язку з сімейним станом ( $r=0,17$ ,  $d_x=308$ ,  $p<0,01$ ). Найнижча поширеність аритмій реєструється в повних сім'ях, найвища – у тих, хто живе самотньо ( $\chi^2=9,3$ ,  $d_x=2$ ,  $p<0,05$ ).

Поширеність порушень ритму та провідності серця наростає зі збільшенням числа дітей в сім'ї. Найнижчі рівні аритмій були відмічені в сім'ях з однією дитиною і різко зростали з ростом числа дітей в сім'ї ( $\chi^2=6,26$ ,  $d_x=2$ ,  $p<0,05$ ).

Погані взаємовідносини в сім'ї сприяють порушенням ритму та провідності серця. При добрих взаємовідносинах поширеність порушень ритму та провідності серця становив 2,4 на 100 опитаних, при поганих – 13,4 ( $U_p=2,68$ ,  $p<0,01$ ).

Вивчено також вплив постійності роботи на одному місці на поширеність аритмій. Поширеність аритмій серед тих, які часто міняють місце роботи, майже в два рази вища ніж у тих, хто постійно працює на одному місці ( $U_p=1,99$ ,  $p<0,05$ ).

Високий вплив на виникнення серцевих аритмій мають також психоемоційні фактори такі, як покликання до даного виду професійної діяльності. Серед працюючих за покликанням поширеність порушень ритму та провідності серця майже у 2 рази нижча, ніж у працюючих без покликання. Відповідно 2,3 і 6,9 на 100 опитаних ( $U_p=2,09$ ,  $p<0,05$ ).

Ще вагоміший вплив мають взаємовідносини в колективі; при добрих взаємовідносинах показник поширеності аритмій становить 3,9, при поганих – 15,9 на 100 опитаних ( $U_p=2,07$ ,  $p<0,05$ ).

Особи, що перенесли нервово-психічні травми, мають вищі показники порушень ритму та провідності серця в порівнянні з іншими. Значний вплив на поширеність аритмій надають також перенесені гострі захворювання, особливо наявні хронічні ( $\chi^2=19,5$ ,  $d_x=2$ ,  $p<0,01$ ).

## Висновки

1. Соціальні фактори за певних умов можуть діяти як чинники ризику, або як чинники антиризиків.
2. Соціальні чинники ризику, дія яких починається і проявляється в дитинстві, часто ведуть до появи таких змін в організмі дитини, які в подальшому можуть сприяти появі аритмій в більш старших вікових групах.

3. До соціальних чинників ризику періоду дитинства, які в подальшому можуть сприяти появі аритмій в старших вікових періодах, відносяться: соціальні умови життя, харчування, умови проживання, фізична активність, стресові ситуації, взаємовідносини між батьками, умови відпочинку.

## Перспективи подальших досліджень

Виявлення повікових властивостей впливу соціальних факторів при різних захворюваннях буде сприяти розробці заходів з первинної профілактики їх.

**Література.** 1. Кушаковский М.С. Аритмии сердца. (расстройство сердечного ритма и проводимости. Причины. Механизмы. Электрокардиологическая и электрофизиологическая диагностика, клиника, лечение) / М.С. Кушаковский // Руководство для врачей – СПб (б): ИКР «Фолиант», 1998. - 640 с. 2. Лисицын Ю.П. Концепция факторов риска и образа жизни / Ю.П. Лисицын // Здоровоохр. Рос. Федерации. - 1998. - №3. - С.49 – 52. 3. Оганов Р.Г. Концепция факторов риска как основы профилактики сердечно-сосудистых заболеваний / Р.Г. Оганов // Врач. - 2001. - №7. - С.3 – 6. 4. Ратова серцева смерть: фактори ризику і профілактика / Рекомендації Українського наукового товариства кардіологів // Укр. кардіол. ж. – 2003. - №2. – С. 24 – 58. 5. Срібна О.В. Поширеність порушень ритму та провідності серця серед сільського населення України / О.В. Срібна, І.М. Горбась // Укр. кардіол. ж. – 2008. - №2. – С. 89 – 94. 6. Prevalence, incidence, prognosis and predisposing condition for atrial fibrillation population-beside estimator / W.B. Kannel, P.A. Wolf, E.A. Benjamin et al. // Amer. J. Conditional 1998. - №2. – P. 82 – 89.

## СОЦИАЛЬНЫЕ УСЛОВИЯ ЖИЗНИ И НАРУШЕНИЕ РИТМА И ПРОВОДИМОСТИ СЕРДЦА

Э. Ц. Ясинская, В. Э. Кардаш,  
Г. Я. Кардаш, С. И. Понцак

**Резюме.** На основе изучения особенностей влияния факторов в разных возрастных группах установлено, что социальные факторы периода детства и подросткового возраста могут способствовать, в дальнейшем, возникновению аритмий в период трудовой деятельности и в пенсионном возрасте.

**Ключевые слова:** возрастные периоды, когортные группы, социальные факторы, факторы условий жизни, predisposition к появлению аритмий.

## SOCIAL LIVING CONDITIONS AND INFRINGEMENT OF RHYTHM AND CONDUCTIVITY OF THE HEART

E. Ts. Yasinska, V. E. Kardash,  
H. Ja. Kardash, S. I. Pontsak

**Abstract.** On the basis of studying peculiarities of influence of factors in different age groups, it has been established that social factors of the childhood period and adolescence may promote subsequently the occurrence of arrhythmias during the period of labour activity and in pensionable age.

**Key words:** Age periods, cohort groups, social factors, factors of living conditions, predisposition to occurrence of arrhythmias.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2010. - Vol.9, №2 (32). - P.123-125.

Надійшла до редакції 25.05.2010

Рецензент – доц. О. М. Жуковський

© Е. Ц. Ясинська, В. Е. Кардаш, Г. Я. Кардаш, С. І. Понцак, 2010

УДК 617.7-007.681-036.11

О. Д. Рудковська

Буковинський державний медичний  
університет, м. ЧернівціКОМПЕНСАТОРНІ РЕАКЦІЇ ПРИ  
ГОСТРОМУ НАПАДІ ГЛАУКОМИ  
(АНАЛІТИЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)

**Ключові слова:** компенсаторна реакція, акомодация, гострий напад глаукоми.

**Резюме.** Позитивні наслідки гострого нападу глаукоми: зінця у вигляді вертикального овалу зміщується вгору, що дає той же ефект, що і іридектіомія; мідріатична зінця супроводжується розширенням кільця циліарного тіла (спільна іннервація), що збільшує циклокристаликову дистанцію і полегшує роботу акомодативного апарату; блювота під час нападу глаукоми зневоднює організм, що сприяє більш швидкому зниженню внутрішньоочного тиску і захищає клітини сітківки і зорового нерва від загибелі.

Будь-який патологічний процес в організмі при перших своїх проявах носить характер компенсаторної реакції.

Розглянемо питання, чому в оці із закритокутовою глаукомою (ЗКГ) виникає гострий напад і які позитивні зміни при цьому відбуваються.

Сприятливі фактори виникнення ЗКГ: малий розмір передньо-задньої осі, мілка передня камера, вузький кут передньої камери, крупний кришталик, далекозорість. Але не у кожного гіперметропа виникає ЗКГ.

Згідно запропонованої нами концепції, глаукома (відкрито- і закрито-кутова) виникає в анатомічно схильних очах, де відстань між циліарним тілом і екватором кришталика в певний період життя (частіше – пресбіопічний) стає менше такої, що забезпечує адекватну взаємодію між кришталиком і циліарним м'язом у процесі акомодативної. Циннові зв'язки починають дещо провисати, м'яз частково працює вхолосту [3,4].

Для того, щоб підвищити ефективність роботи акомодативного апарату, треба або покращити живлення циліарного м'яза, збільшивши приплив крові до переднього відрізка ока (офтальмогіпертензія), або збільшити натяг циннових зв'язок, розтягнувши очне яблуко шляхом ішемізації переднього відділу ока (відкритокутова глаукома) [5].

При ЗКГ (на тлі малих розмірів очного яблука і товстої склери) ішемізувати і розтягувати склеральну капсулу – ергономічно не вигідно.

Тому збільшення відстані „циліарне тіло – екватор кришталика” і нормалізація роботи акомодативного апарату досягається шляхом гострих нападів глаукоми.

Які позитивні зміни відбуваються в оці під час гострого нападу глаукоми в початковій (функціональній) стадії захворювання?

Відомо, що гострий напад глаукоми спостерігається після фізичного або розумового перенавантаження, сильних негативних емоцій, переохолодження, перегрівання [1,2,6]. В усіх цих випадках початковий мідріаз переходить у міоз і виникає відносний зіничний блок. Частіше напад глаукоми відбувається вночі, коли переважає тонус парасимпатичної нервової системи і зінця максимально звужена [6]. При наявності сприятливих анатомічних факторів виникає зіничний блок, який послідовно запускає циклічний процес: фаза компресії, странгуляційна і запальна фаза, фаза зниження внутрішньоочного тиску [2]. У результаті нападу зінця у вигляді вертикального овалу зміщується вгору.

Чому сегментарна атрофія частіше розвивається у верхній половині райдужки? У цьому є біологічна доцільність.

Доведено, що в очах із ЗКГ переважає астигматизм зворотнього типу [2]. Сплощення вертикального меридіана рогівки сприяє блокаді кута передньої камери у верхньому сегменті (там кут найвузьчий). Зміщення зінці вгору після нападу глаукоми дає такий же ефект, як і іридектіомія (рідина проходить між кришталиком і райдужкою).

Ще один позитивний момент – зінця після нападу залишається у стані мідріазу. З огляду на те, що іннервація сфінктерів і дилататорів райдужки і циліарного тіла забезпечується синергічними волокнами парасимпатичної і симпатичної нервових систем [7], розширення зінці супроводжується розширенням кільця циліарного тіла і збільшенням циклокристаликової дистанції. Це забезпечує комфортні умови для роботи акомодативної системи і після приступу певний час внутрішньоочний тиск і зорові функції перебувають у межах норми.



Поступове збільшення діаметру кришталика (природний ріст) знову погіршує роботу акомодативного апарата (зменшується відстань „циліарне тіло – екватор кришталика”) і провокує нові напади глаукоми. Останні полишають після себе синехіальну блокаду, глаукома з функціональної стадії переходить в органічну із втратою зорових функцій.

Таким чином, гострий напад глаукоми на початку захворювання покликаний призвести до послаблення дії двох м'язів-синергістів: сфінктера зіниці і м'яза Мюллера. Це компенсаторна реакція, оскільки збільшується циклокришталикова дистанція і полегшується робота акомодативного апарата.

Під час гострого нападу глаукоми виникає блювота (внаслідок подразнення парасимпатичної системи). Це також є компенсаторною реакцією, оскільки блювота викликає зневоднення організму, що сприяє більш швидкому зниженню внутрішньоочного тиску і забезпечує збереження зорових функцій.

### Висновок

Організм людини різними шляхами намагається створити комфортні умови для роботи акомодативного апарата, тому що в процесі еволюції здатність очей швидко орієнтуватись у просторі (тобто чітко бачити різновіддалені об'єкти) грала першочергову роль для виживання людини як виду [5].

**Література.** 1. *Клініка Вілса*. Діагностика і лікування очних хвороб / За ред. Дугласа Каллома та Бенджаміна Чанга. Пер з англ. – Львів, Медицина світу, 1999. – С.209-240. 2. *Нестеров А.П.* Первичная глаукома / А.П.Нестеров. – 2-е изд. – М.: Медицина, 1982. – С.126. 3. *Рудковская О.Д.* Первичная открытоугольная глаукома, близорукость и возрастная катаракта. Что общего в этиопатогенезе? / О.Д.Рудковская // *Окулист*. – 2005. - №6. – С.19. 4. *Рудковская О.Д.* К вопросу об этиопатогенезе первичной открытоугольной глаукомы и близорукости / О.Д.Рудковская //

*Офтальмолог*. – 2007. - №2. – С.76-78. 5. *Рудковская О.Д.* Офтальмогипертензия и глаукома: механизмы развития (теоретико-клиническое исследование) / О.Д.Рудковская, В.П.Пишак // *Бук.мед.вісник*. – 2010. – Т.14, №1. – С.142-146. 6. *Фламер Д.* Глаукома. Пер. з англ. / Д.Фламер. – М.: Мед.пресс - информ, 2008. – С.56-63. 7. *Шамшинова А.М., Волков В.В.* Функциональные методы исследования в офтальмологии / А.М.Шамшинова, В.В.Волков. – М.: Медицина, 1999. – С.340.

### КОМПЕНСАТОРНЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ ОСТРОМ ПРИСТУПЕ ГЛАУКОМЫ (АНАЛИТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

*О. Д. Рудковская*

**Резюме.** Положительные последствия острого приступа глаукомы: зрачок в виде вертикального овала смещается вверх, что дает тот же эффект что и иридэктомия; мидриатический зрачок сопровождается расширением кольца цилиарного тела (общая иннервация), что увеличивает циклохрусталиковую дистанцию и облегчает работу аккомодационного аппарата; рвота во время приступа глаукомы обезвоживает организм, что способствует более быстрому снижению внутриглазного давления и защищает клетки сетчатки и зрительного нерва от гибели.

**Ключевые слова:** компенсаторная реакция, аккомодация, острый приступ глаукомы.

### COMPENSATORY REACTIONS IN CASE OF ACUTE EXACERBATION OF GLAUCOMA (ANALYTICAL RESEARCH)

*О. Д. Rudkov'ska*

**Abstract.** Positive consequences of an acute exacerbation of glaucoma: the pupil in the form of a vertical oval is shifted upwards, yielding the same effect as that of iridectomy; a mydriatic pupil is accompanied with a dilatation of the ring of the ciliary body (common innervation), increasing the cyclolenticular distance and facilitating the functioning of the accommodative apparatus; vomiting at the time of an attack of glaucoma desiccates the organism, contributing to a more rapid abatement of intraocular pressure, protecting the cells of the retina and optic nerve from death.

**Key words:** compensatory reaction, accommodation, acute exacerbation of glaucoma.

**Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)**

*Clin. and experim. pathol.* - 2010. - Vol.9, №2 (32). - P.126-127.

Надійшла до редакції 25.05.2010

© О. Д. Рудковська, 2010

УДК 616-002.5-036.22:577.21

Ю. І. Бажора<sup>1</sup>  
М. М. Чеснокова<sup>1</sup>  
С. П. Польова<sup>2</sup>  
Н. А. Левицька<sup>1</sup>

## МОЛЕКУЛЯРНА ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ТУБЕРКУЛЬОЗУ

<sup>1</sup> - Одеський державний медичний  
університет

<sup>2</sup> - Буковинський державний медичний  
університет, м. Чернівці

**Ключові слова:** *M.tuberculosis*,  
молекулярна епідеміологія, молеку-  
лярно-генетичні дослідження

**Резюме.** Проаналізовані сучасні методи молекулярно-генетичних досліджень в епідеміології туберкульозу. Показана роль молекулярної епідеміології у вивченні еволюції та філогеографії генетичних родин *M.tuberculosis*, важливість визначення асоціації між генетичною родиною збудника та клінічними особливостями перебігу захворювання.

Швидкий розвиток молекулярної епідеміології інфекційних захворювань за останні роки зумовлений, перш за все, бурхливим розвитком молекулярно-генетичних технологій. Застосування цих методів відкриває перспективи для розв'язання практичних питань контролю та профілактики інфекційних захворювань, у тому числі при туберкульозі. Генотипування мікобактерії дає можливість відповісти на ряд запитань, недосяжних при використанні методів класичної епідеміології: виявлення джерела інфікування та безпосередніх ланцюгів розповсюдження інфекції, визначення природи рецидиву (реактивація або реінфекція), виявлення випадків лабораторної крос-контамінації. Важливе практичне значення має пошук асоціації між генотипом збудника та особливостями клінічного перебігу захворювання для оптимізації стратегії лікування. Вивчення факторів ризику трансмісії штамів із підвищеною патогенністю та медикаментозно резистентних штамів дозволяє виділити групи ризику, спланувати адекватні профілактичні заходи. Методи молекулярної епідеміології надали нові можливості встановити родинні зв'язки між спорідненими патогенами та простежити їх еволюцію у часі та просторі.

Тривалий час вважалося, що мікобактерії туберкульозу є генетично високо консервативною групою з дуже обмеженим спектром фенотипних відмінностей. До 90-х років ХХ сторіччя відмінності між окремими штамми збудника визначалися переважно за допомогою фаготипування та характеру медикаментозної резистентності, а це суттєво обмежувало можливості епідеміологічних досліджень. Розквіт молекулярно-епідеміологічних досліджень почався в 1998 році, коли був цілком розшифрований геном *M. tuberculosis* на прикладі лабораторного штаму H37Rv. Відтоді

були розшифровані геноми штамів 210, CDC1551, *M. bovis* штам AF2122, а також мікобактерій *M. leprae*, *M. ulcerans*, *M. avium*, *M. smegmatis* та ін. [29] Дослідження показали, що геноми збудників комплексу *M. tuberculosis* (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. bovis* BCG, *M. africanum*, *M. canetti*, *M. microti*) значною мірою подібні. Рівень поліморфізму синонімічних комплексів у *M. tuberculosis* становить лише 0,01 – 0,03% [30]. Але подальше впровадження молекулярно-генетичних технологій виявило значну генетичну різноманітність *M. tuberculosis* представлену делеціями, дуплікаціями, інсерціями та одонуклеотидним поліморфізмом. З'ясувалося, що сукупність циркулюючих штамів мікобактерій характеризується значною варіабельністю з наявністю високо й мало-вірулентних штамів, які утворюють різні генетичні родини.

Першим з запропонованих молекулярно-генетичних методів та „золотим стандартом” у молекулярній епідеміології туберкульозу став метод поліморфізму довжин рестрикційних фрагментів (ПДРФ, restriction fragment length polymorphism, RFLP), який базується на аналізі інсерційних послідовностей (IS) методом Саузерн-блот гібридизації. IS послідовності є невеличкі генетичні елементи звичайно менш 2,5 т.п.н., що широко поширені в геномі бактерій. Зазвичай інсерційні елементи несуть тільки генетичну інформацію зв'язану з їхньою транспозицією і регуляцією. Як генетичний маркер при генотипуванні збудника туберкульозу, використовується інсерційна послідовність IS6110, що відноситься до IS3 родини транспозонів та є специфічною для штамів комплексу *M. tuberculosis* IS6110, розміром 1355 п.н., має недосконалий інвертований повтор на кінцях та обумовлює дуплікацію розміром 3-4 п.н. в області вставки [22]. Спочатку передбачалося, що

вставки IS6110 в геномі є випадковими, однак виявилось існування певних „гарячих точок” в геномі для інсерції. Вставки IS6110 можуть призводити до розриву кодуєчих послідовностей, обумовлювати геномні делеції при рекомбінаційних подіях та впливати на генну експресію шляхом зміни активності промотору гена [16]. Присутність IS6110 копій є фактором генотипної мінливості і, можливо, забезпечує селективну перевагу певним штамам *M. tuberculosis*. Оскільки кількість та розташування IS6110 елементів є високо поліморфними, їх визначення можна використовувати як генетичний маркер. Метод ПДРФ має високу розрішальну здатність, 100% відтворюваність, є на теперішній час стандартизованим, що дозволило порівнювати результати між лабораторіями різних країн та створити бази даних IS6110 генотипів мікобактерій.

Але IS6110 елементи мають різну частоту транспозицій у різних штамів та переважні сайти вбудування, що обмежує використання цього методу в епідеміологічних дослідженнях. Так, більшості штамів *M. bovis*, включаючи BCG, містять лише одну копію IS6110, і не можуть розрізнятися цим методом; у зв'язку з невідповідною інтеграцією розрішальна здатність методу недостатня для штамів, що містять п'ять та менш послідовностей IS6110 у геномі [15, 27]. Метод потребує великої кількості очищеної ДНК, що унеможливує безпосереднє дослідження матеріалу, отриманого від хворого, є технологічно та економічно вимогливим, має високу тривалість виконання, що значно обмежує можливості його використання у масштабних скринінгових дослідженнях [32]. Також виникає необхідність „перекладу” графічної інформації, яка є результатом аналізу ПДРФ, у цифрову для подальшої комп'ютерної обробки даних генотипування. На теперішній час запропонований метод, заснований на використанні полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), специфічної для IS6110 з рестрикційним аналізом ДНК, розроблюється програмне забезпечення для обробки даних.

Методи генотипування, що базуються на використанні ПЛР є технічно набагато простішими, не потребують великої кількості ДНК (можливе безпосереднє дослідження отриманого від хворого матеріалу) та дозволяють представити результат генотипування у вигляді цифрового коду, що значно полегшує статистичну обробку та введення результатів аналізу у міжнародні бази даних. Найбільш широко у сучасній молекулярній епідеміології туберкульозу застосовуються споліготипування (spacer-oligonucleotide typing) та типування на основі поліморфізму довжин тандемних

повторів (VNTR - variable number tandem repeats).

Споліготипування базується на ідентифікації наявності спейсерів у регіоні прямих повторів (DR) геному *M. tuberculosis*. DR-локус *M. tuberculosis* містить від 10 до 50 копій прямих консервативних повторів розміром 36 п.н., що відділені один від одного варіабельними спейсерами, кожен з яких має розмір 37 - 41 п.н. Всього у мікобактерій було знайдено 43 типи спейсерів, з яких 37 характерні для дикого штаму, а 6 додатково характеризують *M. bovis* BCG [20]. Поліморфізм, що реєструється при споліготипуванні пов'язаний з наявністю або відсутністю певних спейсерів у DR-регіоні мікобактерій. Споліготипування здійснюється шляхом ПЛР ампліфікації всього DR-регіону з наступною гібридизацією ампліфікатів з олігонуклеотидними зондами 43 спейсерів, імобілізованими на мембрані. Використання біотин-мічених праймерів під час ампліфікації дозволяє візуалізувати результати гібридизації шляхом хемілюмінесцентної детекції. Наявність або відсутність певних спейсерних ділянок ізолята, що досліджується, є критерієм належності штаму до певних генетичних груп та визначається за позитивними результатами гібридизації. Результати споліготипування представляються у вигляді цифрового стандартизованого восьмирічного коду. Сукупність споліготипів 62 ліній *M. tuberculosis* представлена в базі даних SpolDB4 (Fourth International Spoligotyping Database, <http://www.pasteur-guadeloupe.fr:8081/SITVITDemo>), де наведені 1,939 споліготипів отриманих при вивченні 39,295 штамів *M. tuberculosis* з 122 країн. Проте, чутливість методу споліготипування виявилася недостатньою, особливо у регіонах з більш гомогенними популяціями штамів *M. tuberculosis* [26].

VNTR-типування має більшу розрішальну здатність. Метод базується на визначенні кількості тандемних повторів мінісателітної ДНК, що розміщені у різних локусах мікобактеріальної хромосоми. Геномний аналіз штаму H37Rv виявив 41 незалежний локус тандемних повторів. Ці локуси отримали назву MIRU (мікобактеріальні розсіяні повторювальні одиниці). У вихідному варіанті технології VNTR-типування мікобактерій використалися 5 локусів (ETR-A,-B,-C,-D та -E). Генотипування за більшою кількістю локусів набагато збільшує чутливість та розрішальну здатність методу і наближає її до методу ПДРФ, але у той же час призводить до прогресивного збільшення витрат праці, часу та коштів. Оптимізація типування за 12-ма локусами була досягнута за рахунок автоматизованого обліку розмірів фрагментів ДНК та кількості повторів у них за допо-

могою ДНК-секвенаторів [12]. Результати дослідження представляють у вигляді цифрового коду.

Визначення великих хромосомних делецій (Large Sequence Polymorphism, LSP) в мікобактеріальній хромосомі за допомогою мікрочипів (microarray) або real-time ПЛР дозволило класифікувати штами *M. tuberculosis* на окремі лінії та встановити клональну спорідненість штамів, що відрізняються за споліготипами або ПДРФ патернами [17, 18].

Найбільш ефективним методом молекулярного аналізу є визначення однонуклеотидного поліморфізму (Single Nucleotide Polymorphism, SNP) та секвенування мікобактеріальної хромосоми [17,21]. Синонімічні однонуклеотидні заміни не змінюють амінокислотної послідовності та вважаються нейтральними маркерами походження. Їх визначення на теперішній час не є рутинним при популяційно-епідеміологічних дослідженнях, оскільки потребує сучасного коштовного обладнання, але з розвитком сучасних технологій цей метод стає все більш доступним.

Добір молекулярно-генетичного методу визначається метою досліджень та технічними можливостями лабораторії. Так, в епідеміологічних дослідженнях найефективнішими є методи IS6110RFLP та MIRU-VNTR, а в визначенні філогенетичних зв'язків найкориснішими стали методи споліготипування, дослідження LSP та SNP.

Генетичний аналіз дозволив сконструювати еволюційне дерево для *M. tuberculosis* [7]. По-перше, було спростовано первісну гіпотезу, що попередником антропозоозного збудника *M. tuberculosis* був збудник зоонозу *Mycobacterium bovis*. Порівняльний геномний аналіз виявив, що геном *M. bovis* менший за розміром, ніж *M. tuberculosis*. Втрата генів *M. bovis* свідчить, що це молодший ніж *M. tuberculosis* патоген, і, таким чином, людський туберкульоз передував бичачому. Аналіз синонімічних нуклеотидних варіацій дав можливість припустити, що вихідні бацили туберкульозу виникли в Африці біля 3 мільйонів років тому, і, таким чином вражали предків сучасної людини з більш давнього часу, ніж вважалося раніше [23]. На підставі однонуклеотидного поліморфізму кодону 463 гену *katG* (фермент каталаза-пероксидаза) та кодону 95 гену *gyrA* (субодиниця А ферменту ДНК-гірази), виділені три принципові еволюційні групи мікобактерій [31]: група 1, з *katG*463 CTG (Лей) та *gyrA*95 ACC (Тре); група 2 з *katG*463 CGG (Апр), *gyrA*95 ACC (Тре); група 3 з *katG*463 CGG (Апр), *gyrA*95 AGC (Сеп). *M. microti*, *M. africanum*, and *M. bovis* подібні за генами *katG* та *gyrA* до *M. tuberculosis* групи.

Молекулярно-генетичні дослідження дозволили виявити існування шести принципових філо-

географічних ліній, кожна з яких асоційована із специфічною сімпатричною людською популяцією [19,35]. Східноафриканська-Індійська родина (East African-Indian, EAI), Східноазіатська родина або Beijing та Центральнаазіатська родина (Central-Asian, CAS) є представниками генетичної групи 1. CAS родина може вважатись вихідною для родини Beijing на підставі аналізу MIRU та споліготипів[19]. Haarlem та LAM родини (генетична група 2) є генетично різноманітними, складними та потребують подальших досліджень для розуміння їх еволюційної історії. Так, виникає питання, чи розповсюдження штамів LAM в Латинській Америці пов'язано з її колонізацією, чи, навпаки, штами цієї родини були завезені в Середземноморській регіон іспанцями з Латинської Америки. Штами, які складно віднести до будь-якої з перелічених груп об'єднані в групу T (генетичні групи 2 та 3).

Використання молекулярно-генетичних методів із метою визначення циркулюючих у певних регіонах штамів, є одним з головних напрямків в молекулярній епідеміології туберкульозу. Штами, що циркулюють на території України, майже не досліджувалися з точки зору молекулярної епідеміології. В Одеській області профілюючим виявився патерн, характерний для збудників родини Beijing (39,6%), Haarlem 2, T, LAM та ін. У Миколаївській області розповсюдженість штамів родини Beijing була вдвічі меншою та становила 17,5% [2,3]. У Харківському регіоні знайдено переважання штамів родини Beijing(32%) та LAM (24%) у хворих з важкими формами туберкульозу [1]. Успішність родини Beijing, цілком очевидно, може бути пов'язана з відмінностями в його імуногенності. Дослідження, проведені на мишах, показують зниження продукції TNF $\alpha$  та IL-2 (активація макрофагів і запуск синтезу IFN $\gamma$ ), підвищення експресії IL-10 (гальмування імунної відповіді, пригнічення синтезу інтерферонів), що в свою чергу обумовлює недостатній рівень активації макрофагів і високу життєздатність збудника в них[6]. Підвищена здатність до виживання може бути також пов'язана з групою генів (регулон з 48 генів), контрольованих чинником транскрипції DosR. Ці гени беруть участь у забезпеченні анаеробного дихання й ліпідного метаболізму, і необхідні на стадії латентної інфекції і, ймовірно, хронічної фази активного туберкульозу [13]. У мікобактерій Beijing відмічена підвищена експресія багатьох із цих генів, аж до 50-разової різниці в базовому рівні транскрипції в порівнянні з *M. tuberculosis* інших родин [33]. Мікобактерії родини Beijing також здатні активно акумулювати тріацилгліцериди (TAG), які при нестачі

поживних речовин гідролізуються, забезпечуючи мікобактерії вуглецем і енергією, як за відсутності кисню, так і в разі агресивної імунної відповіді хазяїна [8]. Інфікування штамми родини Beijing асоціюється з невдалим лікуванням та рецидивами туберкульозу [11,25,27], втричі вищим ризиком розвитку позалегенового туберкульозу, лихоманкою на початку лікування [10]. Туберкульозний менінгіт, обумовлений збудниками цієї родини асоціюється із скороченим терміном до презентації захворювання та зниженим рівнем лейкоцитів в цереброспинальній рідині [36].

Проведений нами аналіз результату захворювання в групах хворих, інфікованих збудником родини Beijing виявив, що серед хворих, від яких були отримані ізоляти родини Beijing, смерть від туберкульозу (23,8%) спостерігалася вірогідно частіше, ніж у хворих, інфікованих збудниками інших генетичних родин (3,2%) (RR 7,4 CI 1,55 – 35,24), що дозволяє віднести інфікування цим штамом до одного з факторів несприятливого перебігу захворювання (OR 3,74 CI 1,12 – 12, 52) [4].

Існує гіпотеза, що успішність родини Beijing пов'язана з відсутністю ефективності БЦЖ вакцинації проти мікобактерій цієї родини [9]. Якщо прийняти цю гіпотезу, то, в майже повністю вакцинованій популяції України, можна очікувати зростання кількості випадків захворювання, обумовлених штамми Beijing. Оскільки представники цієї родини характеризуються підвищеною трансмісивністю та резистентністю до протитуберкульозних препаратів, це може стати серйозною проблемою в лікуванні та контролі туберкульозу.

Поєднання методів молекулярної епідеміології з соціологічним аналізом дало нові можливості при вивченні спалахів туберкульозу. Аналіз IS6110 ПДРФ змінив традиційний погляд, що не більш ніж 10% випадків туберкульозу є наслідками недавньої трансмісії та надало надію на значне зменшення захворюваності шляхом адекватного контролю і запобіганню активній трансмісії [30]. У Нідерландах, де генотипування *M. tuberculosis* широко використовується з 1993 року, молекулярно-генетичний аналіз дозволив встановити епідеміологічні зв'язки у 24% та показало можливість існування зв'язку ще в приблизно 20% випадків захворювання [34]. У США (Нью-Йорк та Сан-Франциско) генетично ідентичні лінії інфекції становлять від 16 до 46% усіх нових випадків туберкульозу [29]. Цікавим виявився результат дослідження проведеного в Південній Африці, де при дослідженні хворих з однієї родини тільки в 46% (з 313) випадків у межах однієї родини були виявлені подібні генетично ізоляти [5,24], що вказує на роль позародинних контактів

та дозволяє встановити місця можливих контактів (тюрми, бари, лікарні, магазини тощо), виявити фактори ризику трансмісії високо вірулентних та медикаментозно-резистентних штамів. Так, в Одеському регіоні фактором ризику інфікування штамми генотипу Beijing виявилися проживання в місті (у порівнянні з мешканцями області), перебування в місцях позбавлення волі, вживання наркотиків [2,4].

Не має сумнівів, що при дослідженні епідеміології такої складної інфекції, як туберкульоз, для виявлення ключових аспектів взаємодії паразита і хазяїна й створення нових засобів лікування та профілактики, необхідний системний підхід з урахуванням молекулярно-генетичних особливостей як хазяїна, так і патогена [14,28,37]. Геноміка надає нові можливості для вивчення багатьох біологічних, середовищних та соціальних аспектів туберкульозу [14]. Сучасна стратегія лікування і контролю туберкульозу базується на концепції однакової вірулентності і трансмісивності всіх штамів *M. tuberculosis*. Врахування генетичних особливостей у системі паразит - хазяїн в певних умовах докільда дозволить підвищити не тільки ефективність лікування хворих, але і контроль епідеміологічної ситуації.

**Література.** 1. Львова Л.В. Харьковская школа фтизиатри: штрихи к портрету/Львова Л.В., Потейко П.И./Провизор.- 2004.-№ 22. – С.6-10. 2. Меди-ка-ментозна резистентність мікобактерій туберкульозу в Одеській області та фактори ризику розповсюдження резистентного туберкульозу: дані проспективного дворічного дослідження./ О.К.Асмолов, В.В.Николаевський, В.И.Кресюн [та ін.]/ Український пульмонологічний журнал. -2005. - №2.- С.9-15. 3. Молекулярно-генетическая характеристика штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных в южном регионе Украины/ Бажора Ю.И., Николаевский В. В., Дробневски Ф./ Цитология и генетика. – 2004. – № 4. – С.23-28. 4. Чеснокова М.М. Особливості перебігу туберкульозу при інфікуванні штамми *M. tuberculosis* родини Beijing/ М.М.Чеснокова, Ю.І.Бажора, Н.А.Левницька //Одеський медичний журнал.- 2009. - № 1(111). - С.33-36. 5. Ка-ра-чу-нський М.А., Черноусова Л.Н./Проблеми туберкулеза і болезней легких. – 2007. - № 4. - С. 3 – 7. 6. A marked difference in pathogenesis and immune response induced by different *Mycobacterium tuberculosis* genotypes/B Lypez, D Aguilar, H Orozco, et al// Clin Exp Immunol. - 2003. - V. 133(№1). - P 30–37. 7. A new evolutionary scenario for the *Mycobacterium tuberculosis* complex./ Brosch R., Gordon S., Marmiesse M. [et al.]/ Proc Natl Acad Sci U S A – 2002.- V.99. - P.3684-3689. 8. A novel lipase belonging to the hormone-sensitive lipase family induced under starvation to utilize stored triacylglycerol in *Mycobacterium tuberculosis*/ Daniel J, C.Deb, V.S.Dubey [et al.]/J. Biol.Chem. – 2006.- V.281. - P. 3866 – 3875. 9. Abebe F. The emergence of Beijing family genotypes of *Mycobacterium tuberculosis* and low-level protection by bacilli Calmette-Guerin (RCG) vaccines: is there a link?/Abebe F., BJune G// Clin.exp.immunol. – 2006. - V 145(№3) P. 389 – 397. 10. Association between *Mycobacterium tuberculosis* Beijing/W Lineage Strain Infection and Extrathoracic Tuberculosis: Insights from Epidemiologic and Clinical Characterization of the Three Principal Genetic Groups of *M. tuberculosis* Clinical Isolates/ Y. Kong, M. D. Cave, L. Zhang [et al.]/J Clin Microbiol. - 2007. - V.45(2). - P. 409–414. 11. Association of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype with tuberculosis relapse in Singapore/Sun Yj, LeeAS, Wong SY [et

al.// *Epidemiol Infect.* - 2006. - V.134 (2). - P. 329 – 332. 12. Automated high-throughput genotyping for study of global epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis* based on mycobacterial interspersed repetitive units /Supply P., Lesjean S., Savine E. [et al.]// *J.Clin. Microbiol.* - 2001.-V.39.-P.3563-3571. 13. *Boshoff H.I.* Tuberculosis – metabolism and respiration in the absence of growth/Boshoff H.I., Barry C.E./ *Nat. Rev.Microbiol.* - 2005. -№3 P. 70 – 80. 14. Comas I. The past and future of tuberculosis research/Comas I., Gagneux S./ *PLoS Pathog.* - 2009.- 5(10).- [Електронний ресурс] - Режим доступу до документу - <http://www.plospathogens.org/article/>. 15. Contribution of horizontally acquired genomic islands to the evolution of the tubercle bacilli/Becq J., Gutierrez M. C., Rosas-Magallanes V. [et al.]// *Mol.biol.evol.* – 2007.-V.24. – P.1861 – 1871. 16. *Co-ros A.* IS6110, a *Mycobacterium tuberculosis* complex-specific insertion sequence, is also present in the genome of *Mycobacterium smegmatis*, suggestive of lateral gene transfer among mycobacterial species/ Coros A., DeConno E., Derbyshire K.// *Journal of bacteriology.*-2008.- V.190(№9).- P. 3408–3410. 17. *Ernst J.* Genomics and the evolution, pathogenesis, and diagnosis of tuberculosis/Ernst J., Trevejo-Nunez G., Banaiee N.// *J. Clin Invest.*-2007.-V.117 (№7).P 1738 – 1745. 18. Functional and evolutionary genomics of *Mycobacterium tuberculosis*: insights from genomic deletions in 100 strains/Tsolaki G., Hirsh A., DeRiemer K. [et al.]// *PNAS.*- 2004.- V.101(№14). - P. 4865-4870. 19. Genotyping of the *Mycobacterium tuberculosis* complex using MIRUs: association with VNTR and spoligotyping for molecular epidemiology and evolutionary genetics./Sola C., Filliol I., Legrand E. [et al.]// *Infect Genet Evol.*- 2003.-V.3.- P.125-133. 20. Global distribution of *Mycobacterium tuberculosis* spoligotypes / Filliol I., Driscoll J.R., van Soolingen D. [et al.]// *Emerg. Inf. Dis.*-2002.-V.8.- P.1347-1349. 21. Global phylogeny of *Mycobacterium tuberculosis* based on single nucleotide polymorphism (SNP) analysis: insights into tuberculosis evolution, phylogenetic accuracy of other DNA fingerprinting systems and recommendations for a minimal standard SNP set/Filliol I., Motiwala A., Cavatore M [et al.]// *J.Bacteriol.* - 2006. - V.188.- P.759-772. 22. *McHugh T.* Nonrandom Association of IS6110 and *Mycobacterium tuberculosis*: Implications for Molecular Epidemiological Studies/McHugh T., Gillespie S.// *Journal of Clinical Microbiology* – 1998 -Vol. 36(№5).- P. 1410-1413. 23. Molecular analysis of genetic differences between *Mycobacterium bovis* BCG and virulent *M. bovis*/Mahairas G., Sabo P., Hickey M.[et al.]// *J Bacteriol.*- 1996.- V.178.- P.1274-1282. 24. Molecular epidemiology of tuberculosis: current insights/Mathema B., Kurepina N., Bifani P. [et al]// *Clinical microbiology reviews.* - 2006.-V.19 (№4).- P.658-685. 25. *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype and risk for treatment failure and relapse, Vietnam/Lan NT, Lien HT, Tung Ie B [et al]// *Emerg Infect Dis.* - 2003.- V. 9 (12). - P. 1633 – 1635. 26. *Mycobacterium tuberculosis* complex genetic diversity: mining the fourth international spoligotyping database (SpolDB4) for classification, population genetics and epidemiology/Brudey K., Driscoll J. R., Rigouts L.// *BMC Microbiology.* - 2006.-V.6.- [Електронний ресурс] - Режим доступу до документу - <http://www.biomedcentral.com/1471-2180/6/23>. 27. *Mycobacterium tuberculosis* transmission between cluster members with similar fingerprint patterns /Kashef Ijaz, Zhenhua Yang, H. Stewart Matthews [et al.]// *J. of Infectious Diseases.* - 2002.- V.8.- P. 670-678. 28. Nicol MP. The clinical consequences of strain diversity in *Mycobacterium tuberculosis*/ Nicol MP, Wilkinson RJ// *Trans R Soc Trop Med Hyg* – 2008.- V. 102 (№10). - P. 955 – 965. 29. *Palomino J.C.* Tuberculosis. From basic science to patient care/ Palomino J.C., Leao S.C., Ritacco V. – 2007. - 675 P. [Електронний ресурс] - Режим доступу до документу - <http://www.TuberculosisTextbook.com>. 30. *Proportion of*

*tuberculosis* transmission that takes place in households in a high-incidence area./Verver S, Warren RM, Munch Z [et al.]// *Lancet.*- 2004.- V.363.-P. 212-214. 31. Restricted structural gene polymorphism in the *Mycobacterium tuberculosis* complex indicates evolutionarily recent global transmission. /Sreevatsan S, Pan X, Stockbauer K, et al.// *Proc Nat Acad Sci USA.*- 1997.- V.94.- P.9869-9874. 32. The IS6110 repetitive DNA element of *Mycobacterium tuberculosis* is not detected in exhaled breath condensate of patients with active pulmonary tuberculosis/ Rupali J., Schriever C. A., Danziger L. [et al.]// *Respiration.*- 2007.- V.74.- P.329-333. 33. The W-Beijing lineage of *Mycobacterium tuberculosis* overproduces triglycerides and has the DosR dormancy regulon constitutively upregulated/M.B.Reed, S.Gagneux, K.Deriemer [et al.]// *J.Bacteriol.* -2007 – V.189(№7) P. 2583 – 2589. 34. Tuberculosis contact investigation and DNA fingerprint surveillance in the Netherlands: 6 years' experience with nation-wide cluster feedback and cluster monitoring./ Lambregts-van-Weezenbeek C., Sebek M., van Gerven P. [et al.]// *Int J Tuberc Lung Dis.*- 2003.- V.7.- P.463-470. 35. Variable host-pathogen compatibility in *Mycobacterium tuberculosis*/Gagneux S., DeRiemer K., Van T. [et al.]// *Proc Natl Acad Sci U S A* – 2006.- V.103.- P. 2869-2873. 36. Virulence of selected *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates in the rabbit model of meningitis is dependent on phenolic glycolipid produced by the bacilli/ Tsenova L, Ellison E, Harbachevsky R [et al]// *J. Infect. Dis.* - 2005.- V. 192 P. 98 -106. 37. *Wang Z.* RNA-Seq: a revolutionary tool for transcriptomics./Wang Z., Gerstein M., Snyder M.// *Nat Rev Genet.* - 2009.-V.10.- P.57-67.

#### МОЛЕКУЛЯРНАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА

Ю. И. Бажора, М. М. Чеснокова,  
С. П. Полевая, Н. А. Левицкая

**Резюме.** Проанализированы современные методы молекулярно-генетических исследований в эпидемиологии туберкулеза. Показана роль молекулярной эпидемиологии в изучении эволюции и филогеографии генетических семейств *M.tuberculosis*, важность изучения ассоциации между генетическим семейством возбудителя и клиническими особенностями заболевания.

**Ключевые слова:** *M.tuberculosis*, молекулярная эпидемиология, молекулярно-генетические исследования

#### MOLECULAR EPIDEMIOLOGY OF TUBERCULOSIS

Yu. I. Bazhора, M. M. Chesnokova,  
S. P. Polyova, N. A. Levytska

**Abstract.** Modern methods of molecular-genetic investigations have been analyzed. The role of molecular epidemiology while studying the evolution and phylogeography of the *M.tuberculosis* genetic families, the importance of studying the association between genetic family of the causative agent and clinical characteristics of the disease have been shown.

**Key words:** *M.tuberculosis*, molecular epidemiology, molecular-genetic investigations.

Odessa State Medical University (Odessa)

Bukovina State Medical University (Chernivtsy)

*Clin. and experim. pathol.*- 2010.- Vol.9, №2 (32).-P.128-132.

Надійшла до редакції 25.05.2010

Рецензент – проф. С. Є. Дейнека

© Ю. І. Бажора, М. М. Чеснокова, С. П. Полева, Н. А. Левицька, 2010

УДК 616.995.132.8-036.22(477.85)

**О. І. Захарчук**Буковинський державний медичний  
університет, м. Чернівці**ЕПІДЕМІОЛОГІЧНА НЕБЕЗПЕКА  
ПАРАЗИТАРНОГО ЗАБРУДНЕННЯ  
ТОКСОКАРАМИ НА БУКОВИНІ****Ключові слова:** токсокароз, яйця,  
забрудненість, ґрунт, вода,  
городина, епізоотія.**Резюме.** Досліджені чинники, що впливають на формування і розвиток епізоотії токсокарозу в різних клімато-географічних зонах Чернівецької області. Проведені комплексні обстеження виживання яєць токсокар у ґрунті, визначення ступеню забрудненості ґрунту, стічних вод, садовини й городини, питної води. Доведено, що на Буковині є всі передумови щодо поширення токсокарозої інвазії.**Вступ**

Токсокароз є захворюванням, про яке, незважаючи на широке поширення й важливу роль у патології, особливо в дітей, практичні лікарі знають досить небагато. Симптоматика його дуже різноманітна, тому з ним можуть мати справу лікарі самих різних спеціальностей - педіатри, терапевти, офтальмологи, гематологи, гастроентерологи, невропатологи та інші.

Ще в 1911 р. F. Fulleborn висловив припущення про можливість паразитування в людини невластивих їй видів аскарид із розвитком алергійних реакцій. В 1952 р. Р. Beaver назвав феномен міграції личинок гельмінтів тварин у людини "larva migrans" (мігруючі личинки) і затвердив цей термін як діагностичну одиницю. "Larva migrans" - це велика група зоонозних захворювань, які характеризуються певними особливостями: а) людина для їхнього збудника - невластивий хазяїн; б) збудники в організмі людини не досягають статевозрілого стану; в) симптомокомплекс зумовлений міграцією личинок або дорослих гельмінтів у шкірі та/або внутрішніх органах людини [14].

Залежно від переважаючих симптомів виділяють шкірну, вісцеральну та очну форми larva migrans. Пізніше, в 1969 р., Р. Beaver запропонував у тих випадках, коли відомий збудник, позначати захворювання не розпливчастим терміном "мігруюча личинка", а конкретною назвою, що походить від назви збудника (дирофіляріоз, гнатостомоз, ангіостронгілоз, капіляріоз, спарганоз та ін.). Інвазію, викликану аскаридатами собак (Toxocara canis), називають токсокарозом.

Toxocara canis (собача аскарида) паразитує в організмі тварин родини Собачих. Термін життя статевозрілої особини в кишечнику собак становить близько 4-6 місяців. Щодо самки відкладає близько 200000 яєць. Крім того, як правило, у кишечнику собак паразитує до десятків і сотень статевозрілих особин гельмінта. Щоби стати інва-

зійними, яйця повинні дозріти в ґрунті за відповідних сприятливих умов (наявність кисню, вологість 80%, температура вище 12°C). До речі, на території України, зокрема й на Буковині, природні умови цілком сприятливі для дозрівання яєць токсокар [8]. У ґрунті яйця тривалий час зберігають життєздатність та інвазійність, а в пробах фекалій яйця токсокар можуть зберігати життєздатність більше 2,5 року [1,10,14]. Широкому поширенню токсокарозу серед собак сприяє досконалий механізм передачі збудника, при якому поєднуються прямий (зараження яйцями з навколишнього середовища), внутрішньоутробний (зараження плода личинками через плаценту), трансмамарний (передача личинок з молоком матері) шляхи передачі та зараження через резервуарних (паратенічних) господарів [11].

Токсокароз для людини - зооантропонозна інвазія. Людина є «тупиковою» гілкою в циклі розвитку Toxocara canis, тому що в її організмі розвиток токсокари припиняється на личинковій стадії, що і супроводжується відповідним симптомокомплексом, залежно від локалізації личинки й місця паразитування [2,13,16].

У людини захворювання найчастіше зустрічається у вигляді латентних і субклінічних форм токсокарозу, з ураженням різноманітних органів і без специфічної симптоматики [5,7,9]. Тому про стан зараження населення можна судити тільки згідно з даними сучасних методів лабораторної діагностики, зокрема імуноферментного аналізу [6,12].

Прижиттєвий паразитологічний діагноз токсокарозу - практично неможливий, оскільки виявити мігруючі личинки важко, та й ідентифікувати їх за гістологічними зрізами досить складно [4,6,9]. Кінцевий паразитологічний діагноз токсокарозу встановлюють, без сумніву, тільки при виявленні личинок у біоптаті тканин [11,15].

Токсокароз, на відміну від усіх інших ларвальних гельмінтозів, є масовим захворюванням.

Таке широке поширення токсокароз отримав унаслідок двох причин: повсюдного поширення основного хазяїна *T. canis* - собак, які вільно забруднюють яйцями токсокар навколишнє середовище, і легкістю зараження людей при недотриманні ними правил особистої гігієни.

Ситуація, при якій параметри зараження паразитами людини значно перевищують природний фон, оцінюється як паразитарне забруднення (ПЗ). ПЗ є однією з форм і складовою частиною біологічного забруднення й відрізняється від інших типів і видів забруднення своєю вибірковістю, обумовленою самою природою паразитизму. ПЗ навколишнього середовища розвивається не «саме по собі», а на тлі комплексного впливу різних чинників (промислових, сільськогосподарських, побутових) і типів (хімічних, фізичних, органічних) забруднень, тісно пов'язане із природними передумовами й соціальними чинниками, які визначають його географічну дислокацію й інтенсивність прояву [3].

Виходячи з того, що оцінка ПЗ за клімато-географічним принципом є більш адекватною й вірогідною, ніж за адміністративно-територіальним, з метою вивчення активності епідеміологічного процесу територія Чернівецької області була розділена на три зони: гірську, передгірну й рівнинну, які суттєво відрізняються за клімато-географічними й природно-ландшафтними показниками.

Якщо джерелом забруднення навколишнього середовища яйцями токсокар є інвазовані токсокарами собаки, то початковим і основним чинником передачі токсокарозу є забруднений яйцями токсокар ґрунт, що зумовлює подальше існування епідеміологічного ланцюга токсокарозу. Ступінь забруднення ґрунту залежить не тільки від

кількості яєць токсокар, що потрапили в нього, але і їхньої виживаності й строків розвитку.

### Мета дослідження

Вивчити чинники, що впливають на формування й розвиток епізоотичних показників токсокарозу в Чернівецькій області (на Буковині).

### Матеріал і методи

З метою реалізації поставлених завдань проведено дослідження забруднення яйцями токсокар навколишнього середовища, а також вивчена їхня виживаність і розвиток у ґрунтах Чернівецької області. Робота проводилася протягом п'яти років (2002-2006 рр.) у всіх 11 районах Чернівецької області та в місті Чернівці. За цей період було досліджено 19795 проб ґрунту, 2221 проба стічних вод, 21091 змив з овочів і зелені, 94646 змивів із предметів навколишнього середовища й домашнього ужитку, 5431 проба питної води.

### Обговорення результатів досліджень

Як показали результати вивчення клімато-географічних умов, Чернівецька область розташована на південному заході України в передгір'ях Карпат за течією рік Дністра й Пруту, займає площу 8,1 тис. км<sup>2</sup>, що становить 1,3% території України. За своїми фізико-географічними й аграрно-кліматичними показниками територія Буковини ділиться на три зони: гірську (або Буковинські Карпати), передгірну (або Прут-Серетську височину) і рівнинну (або Прут-Дністровську лісостепову рівнину).

Результати наших досліджень (табл.) вказують на різкі відмінності природно-кліматичних умов

Таблиця

Характеристика деяких природно-кліматичних показників Чернівецької області

ПОКАЗНИК	Природно-кліматичні зони					
	гірська			передгірна	рівнинна	
	верхня	середня	нижня			
Висота над рівнем моря (м)	1250-1600	900-1250	до 900	місцями до 500	хвиляста рівнина	
Сума позитивних середньодобових температур повітря (С°)	600	1000-1600	1600-2200	2200-2600	2600-2700	
Тривалість середньодобових температур (дні)	вище 10° С	110	90-100	130-145	155-165	165
	вище 15° С	не буває	не буває	40-100	110-115	115
Сума атмосферних опадів (мм)	1500-1200	900-1200	700-1000	570-780	500-660	
Заморозки	останній	середина червня	початок червня	кінець травня	початок травня	кінець квітня
	перший	початок вересня	середина вересня	початок жовтня	початок жовтня	середина жовтня
Ґрунти	буроземні та дерново-буроземні			дерново-підзолисті, заболочені	світлі, темно-сірі (лісові) та підзолисті чорноземи	
Земля (зайнята переважно)	ліси й пасовища			орні землі	орні землі й сади	



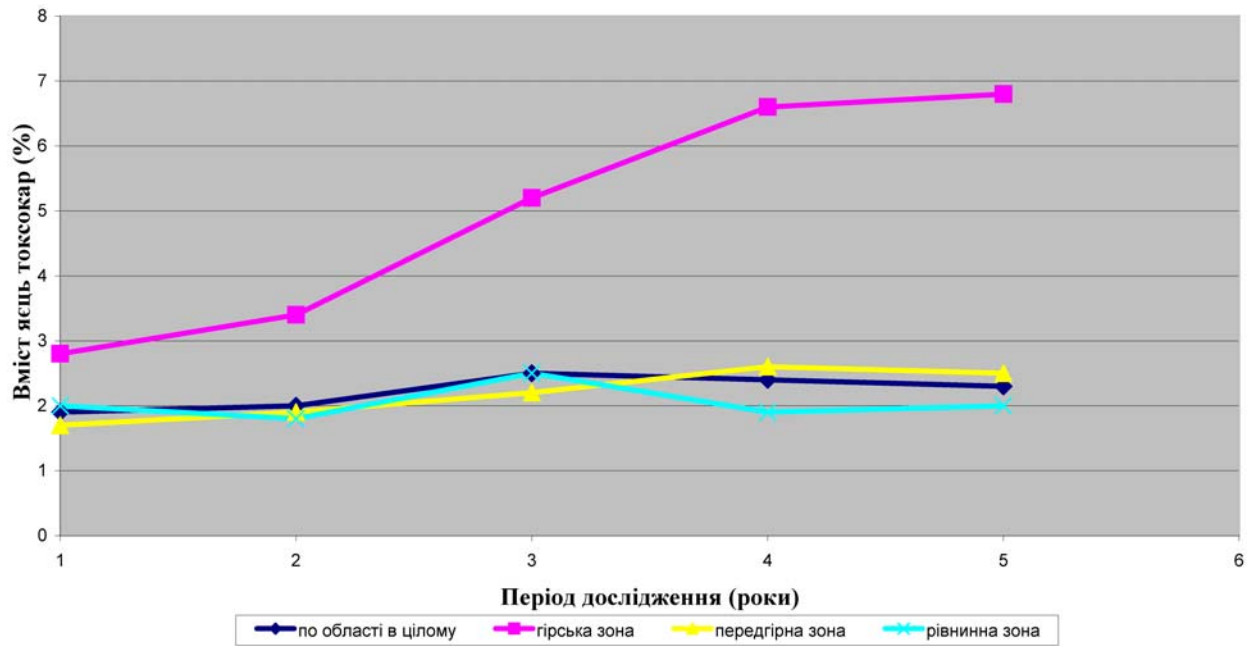


Рис. 1. Динаміка забруднення яйцями токсокар ґрунту різних клімато-географічних зон Чернівецької області

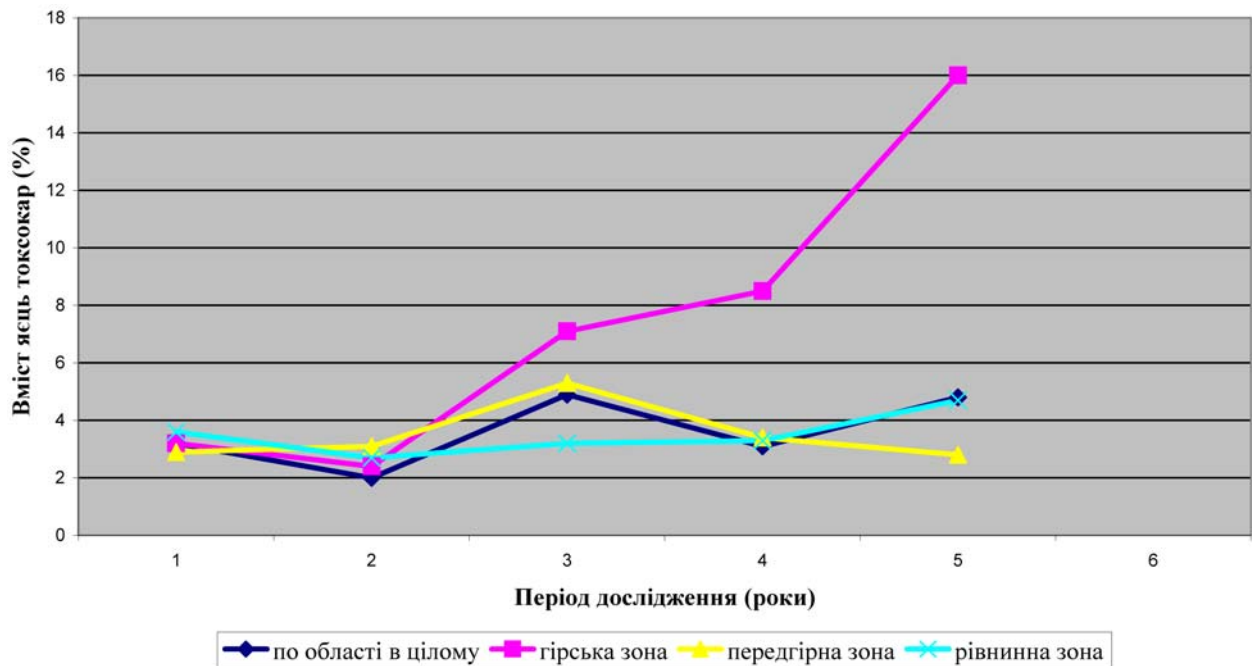
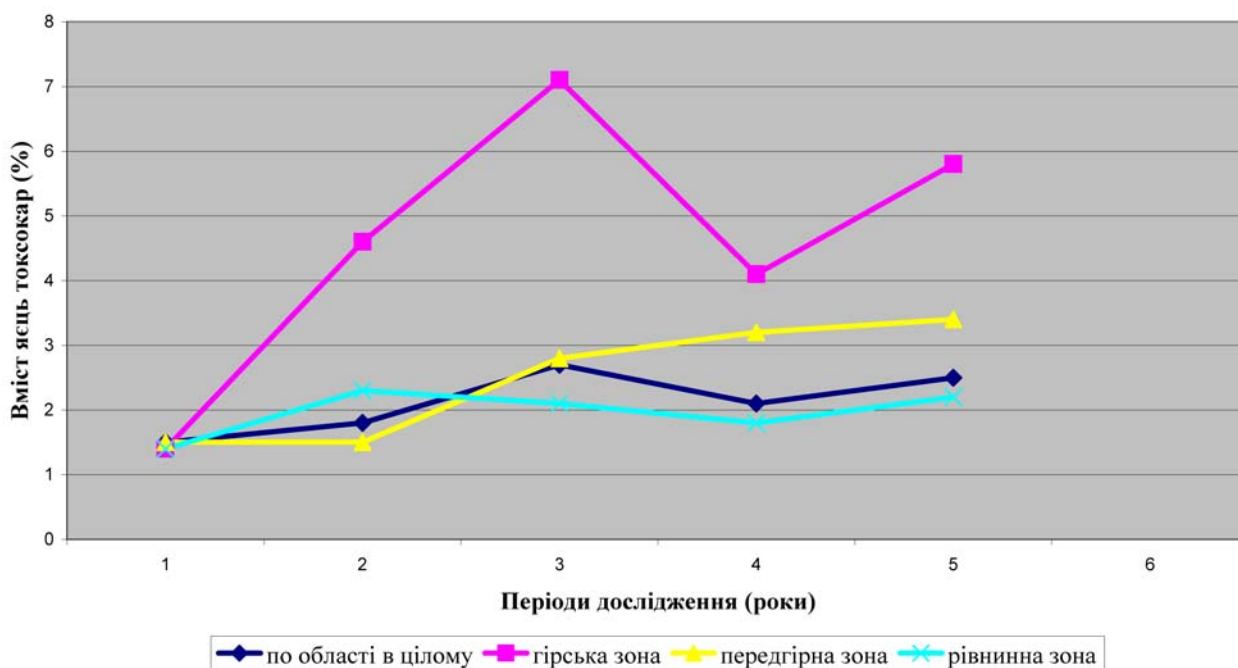


Рис. 2. Динаміка забруднення яйцями токсокар стічних вод у різних клімато-географічних зонах Чернівецької області

окремих зон області, що суттєво відображається на формуванні й розвитку епізоотичних показників токсокарозу. Виділені природно-кліматичні зони значно різняться за якістю ґрунтів, кількістю опадів, сумою позитивних температур, від чого суттєво залежить виживаність і розвиток личинок токсокар. Представлені в таблиці природно-кліматичні умови Чернівецької області (сума позитивних температур, склад ґрунтів, досить висока вологість та інші чинники) сприяють розвитку й виживаності яєць токсокар. Найбільш сприятливі для розвитку яєць токсокар глинисті

і суглинкові ґрунти, а несприятливий - піщаний ґрунт. Життєздатність яєць у ґрунті неоднакова в різні пори року. Так, навесні вона становила 73,5%, улітку - 46,0%, восени - 79,2%, а взимку - 65,0%. Ризик зараження токсокарозом найбільший у весняний і осінній періоди.

Забруднення навколишнього середовища яйцями токсокар, у тому числі й ґрунту, в різних зонах Чернівецької області відрізняється. Як видно з рис. 1, найбільш виражене забруднення ґрунту в гірській зоні. Моніторинг із 2002 по 2006 рр. показав, що забрудненість по регіонах і області в



**Рис. 3.** Динаміка забруднення яйцями токсокар овочів та зелені у різних клімато-географічних зонах Чернівецької області

цілому зростала. При цьому, якщо забрудненість у передгірній і лісостеповій зонах збільшувалася на десяти частки й до 2006 р. була вища, ніж у 2002 р. на 0,5-0,6%, то в гірській зоні ріст забрудненості ґрунту яйцями токсокар за цей же період був більш виражений і перевищував висхідний показник більш, ніж у 2 рази (від 2,8% до 6,8%). Порівняльна оцінка результатів дослідження із зон і в цілому по області за кожний рік свідчить про те, що забрудненість ґрунту впродовж усього періоду досліджень у передгірній і рівнинній зонах була нижчою за загальнообласну, а в гірському регіоні перевищувала загальнообласні показники більше, ніж у 2 рази.

Стічні води відіграють важливу роль у забрудненні навколишнього середовища токсокарозом, особливо в забрудненні рік і відкритих водойм. При цьому в річках Прут і Дністер 39% яєць токсокар можуть виживати до 11 місяців за умови, що кількість розчиненого у воді кисню буде не менше 9,7-13,9 мг/л (рис. 2). Городина з городів, що удобрюються фекаліями, в 5 разів більше забруднена яйцями токсокар, ніж городина, де не використовувалися органічні добрива (рис. 3). Позитивні проби при дослідженні питної води спостерігалися у поодиноких випадках.

### Висновки

1. Аналіз отриманих даних показує, що на Буковині існують усі основні передумови, які сприяють поширенню токсокарозу людини: господарсько-побутові умови (висока чисельність собак і ураженість їх токсокарозом, антисанітарні

умови домоволодінь тощо), природно-кліматичні чинники, що забезпечують виживаність яєць токсокар у всіх трьох зонах області, забрудненість ґрунту яйцями токсокар.

2. Високі екстенсивні й інтенсивні показники забрудненості яйцями токсокар ґрунту, тривалі строки їх виживання є причиною високого ризику зараження людей токсокарозом.

**Література.** 1. Беляева Т. В., Антонов М. М. Токсокароз // Новые Санкт-Петербургские Врачебные Ведомости : Всероссийский журнал врача общей практики. - 2004. - N 2. - С. 52-54. 2. Бодня Е.И. Проблема профилактики паразитозов в современных условиях // Новости медицины и фармации. - 2005. - № 20-22. - С. 9. 3. Бодня Е.И. Роль паразитарных инвазий в развитии патологии органов пищеварения // Сучасна гастроентерологія. - 2006. - №3 (29). - С. 56-62. 4. Заболотная Г. А., Петров В. А., Путинцева Е. В. Токсокароз и поражение органов дыхания: клиническая характеристика и вопросы дифференциальной диагностики // Новые лекарства и новости фармакотерапии : научно-информационный журнал. - 2002. - Том 2, N3. - С. 50-53. 5. Захарова И. Н., Хинтинская М. С., Катаева Л. А. и др. Токсокароз у детей // Российский педиатрический журнал. - 2001. - N 6. - С. 48-50. 6. Захарчук А.И., Бодня Е.И. Иммунодиагностика токсокароза / Паразитарные болезни человека, животных и растений. Труды VI международной научно-практической конференции. Витебск, 25-26 сентября 2008 г. - С. 90-99. 7. Захарчук О.И. Токсокароз у Чернівецькій області / Інфекційні хвороби у клінічній та епідеміологічній практиці. Матеріали науково-практичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів України (21-22 травня 2009 року, Львів). - Тернопіль, «Укрмедкнига», 2009. - С. 108-109. 8. Захарчук А.И. Факторы, определяющие возможность заражения токсокарозом в Черновицкой области // Міжнародний медичний журнал. - 2009. - спец.вип. 2-3 липня 2009. - С. 44-46. 9. Захарчук О.И. Ураження токсокарозом дитячого населення в різних природно-кліматичних зонах Чернівецької області / Поєднані інфекційні та паразитарні хвороби. Матеріали Конгресу до 122-річчя від народження академіка Л.В.Громашевського. (8-9 травня 2009 року, м.Чернівці). - Тернопіль, ТДМУ, «Укрмедкнига», 2009. - С. 93-95. 10. Колмогоров В. И., Бекиш Вл. Я. Повреждения генома хозяина при экспериме-

нтальном токсокарозе и при сенсбилизации белковым продуктом из тканей *Toxocara canis* // Вестник Витебского государственного медицинского университета. - 2004. - Том 3, N 3. - С. 81-89. 11. *Лысенко А.Я.*, Константинова Т.Н., Авдюхина Т.И. Токсокароз: уч. пособие. - М.: РМАПО, 1999. - 41 с. 12. *Лысенко А.Я.*, Авдюхина Т.И., Федоренко Т.Н., Куприна Г.Н., Пономарева С.И. Сероэпидемиология токсокароза и токсоплазмоза в смешанных очагах. Иммунологическая структура населения в городском и сельском очагах. // Мед. паразитол.- 1987.- №3.- С. 34-38. 13. *Agudelo C.*, Villarreal E, Caceres E, Lopez C, Eljach J, Ramirez N, Hernandez C, Corredor A., 1990. Human and dogs *Toxocara canis* infection in a poor neighborhood in Bogota. Mem Inst Oswaldo Cruz, 85: 75-78. 14. *Beaver P.C.*, 1956. Larva migrans. Exp Parasitol 5: 587-621. 15. *Espaca A*, Serna M, Rubio M, Redondo P, Quintanilla E., 1993. Secondary urticaria due to toxocariasis: possibly caused by ingesting raw cattle meat? J Invest. Allergol. Clin. Immunol., 3: 51-52. 16. Schantz P.M. *Toxocara larva migrans* now. // Am. J. Trop. Med. Hyg., 1989, 4, p.21-34.

### ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ОПАСНОСТЬ ПАРАЗИТАРНОГО ЗАГРЯЗНЕНИЯ ТОКСОКАРАМИ НА БУКОВИНЕ

*А. И. Захарчук*

**Резюме.** Изучены факторы, влияющие на формирование и развитие эпизоотий токсокароза в разных климато-географических зонах Черновицкой области. Проведены компле-

ксные исследования виживаемости яиц токсокар в почве, определение степени обсемененности почвы, сточных вод, питьевой воды, смывов с овощей и зелени. Доказано, что на Буковине существуют все условия для распространения токсокарозной инвазии.

**Ключевые слова:** токсокароз, яйца, обсемененность, почва, вода, овощи, зелень, эпизоотия.

### EPIDEMIOLOGICAL RISK OF PARASITIC CONTAMINATION BY TOXOCARA IN BUKOVINA

*O. I. Zakharchuk*

**Abstract.** The factors influencing the formation and development of epizootics toxocarosis in different climatic and geographical zones of the Chernivtsi region have been studied. Complex studies of the survival of toxocara eggs in the soil, determination of dissemination degree of soil, sewage, drinking water, washings-off with vegetables and greens have been carried out. It has been proved that all conditions for the spreading of toxocar invasion are present in Bukovina.

**Key words:** toxocarosis, eggs, dissemination, soil, water, vegetables, greens, epizootic.

**Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)**

*Clin. and experim. pathol.*- 2010.- Vol.9, №2 (32).-P.133-137.

Надійшла до редакції 25.05.2010

Рецензент – проф. Л. І. Власик

© О. І. Захарчук, 2010

УДК 616.43:619

П. М. Ляшук<sup>1</sup>  
Н. В. Пашковська<sup>1</sup>  
Н. І. Станкова<sup>2</sup>  
І. О. Білоока<sup>2</sup>

## ХРОНІЧНА НЕДОСТАТНІСТЬ КОРИ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ

1 – Буковинський державний медичний  
університет, м. Чернівці

2 – Чернівецький обласний ендокрино-  
логічний центр

**Ключові слова:** надниркові залози,  
етіологія, патогенез, клініка,  
лікування.

**Резюме.** У статті наведені основні дані про етіологію, патогенез, клініку та лікування хронічної недостатності кори надниркових залоз із доповненнями з власних клінічних спостережень.

Хронічна недостатність кори надниркових залоз (хвороба Аддісона) — захворювання, зумовлене недостатньою продукцією кортикостероїдів унаслідок двобічного ураження органу [1], це реакція організму на суттєве зниження продукції гормонів корою надниркових залоз [3].

**Етіологія та патогенез.** Розрізняють первинну (ураження надниркових залоз) і вторинну (результат зниження продукції АКТГ) хронічну недостатність кори надниркових залоз. Вторинна недостатність трапляється досить рідко (5%).

**Причини первинної недостатності:**

1. Деструктивна атрофія надниркових залоз аутоімунного генезу (60%).

2. Туберкульоз надниркових залоз, до 30% випадків у зв'язку з поширенням туберкульозу серед населення України.

3. Рідше (10%) інші патологічні процеси в надниркових залозах за умови двобічного їх ураження (метастази злоякісних пухлин, ангіома, травма - крововилив, сифіліс, амілоїдоз, видалення їх при пухлинах).

3.1. Вроджена нечутливість кори надниркових залоз до АКТГ.

3.2. Гіпоплазію кори надниркових залоз може викликати і довготривале лікування глюкокортикоїдними препаратами (ятрогенний гіпокортицизм).

Клінічні прояви первинного гіпокортицизму виникають при ураженні (деструкції) 90% тканини надниркових залоз.

У результаті вищеназваних етіологічних факторів знижується продукція мінерало-, глюкокортикоїдів та андрогенів. Недостатність мінералокортикоїдів супроводжується втратою натрію, і як наслідок її - дегідратацією. Зменшення натрію в стінках артеріол знижує пресорну дію вазоактивних речовин, що, поряд зі зменшенням об'єму циркулюючої крові, веде до зниження артеріаль-

ного тиску. Із гіпотензією пов'язані головокружіння, непритомні стани, виводиться хлор (знижується кислотність шлункового вмісту), затримується калій, розвивається міокардіодистрофія (метаболічна кардіопатія).

Втрата маси тіла зумовлена кількома факторами: дегідратацією, диспепсичним синдромом, зниженням активності енергетичних процесів в організмі, субатрофією м'язової тканини. Шлунково-кишкові розлади мають в основі водно-електролітні порушення, які віддзеркалюють мінералокортикоїдний дефіцит.

Недостатність глюкокортикоїдів посилює водно-електролітні зміни і послаблює процеси неоглюкогенезу, веде до зниження рівня глюкози в крові (сплюснена глікемічна крива, спонтанні гіпоглікемії), пригнічення синтезу альбумінів, еритропоезу, лейкопоезу, зменшення адаптації організму до різних стресових ситуацій, в т.ч. нестерпність голоду (головний біль, пітливість, тремор рук).

Недостатній рівень глюкокортикоїдів, за принципом зворотного зв'язку, спричиняє підвищене виділення АКТГ та  $\beta$ -ліпотропіну, що призводить до розвитку меланодермії.

Недостатність андрогенів посилює порушення анаболічних процесів в організмі.

**Патоморфологія.** У разі аутоімунного ураження розвивається атрофія кіркового шару, настає лімфоцитарна інфільтрація з вогнищами фіброзної тканини. При туберкульозному ураженні виявляють ділянки некрозу, нерідко з кальцинатами в оточенні гранульозної тканини.

**Клініка.** Захворювання розвивається поступово, повільно. Єдиною скаргою хворих протягом довготривалого часу може бути немотивована загальна слабкість та швидка втомлюваність. Іноді пігментація передуює задовго до появи інших симптомів. Погіршення самопочуття часто спостерігається у весняно-літній період (нестача вітамінів).

Всю багатоліку симптоматику хвороби ми зводимо до пентади [3]: меланодермія, адинамія, артеріальна гіпотонія, диспепсія та схуднення. Можливі також дратівливість, безсоння, мерзлякуватість, депресія, галюцинації. Окремі симптоми можуть бути зумовлені процесами, які призвели до ураження надниркових залоз.

Пігментація шкіри типу сонячної засмаги різних відтінків більше виражена на відкритих місцях, у шкірних складках, на ареолах сосків, ліктях, колінах, рубцях, лініях долонь. Можлива пігментація слизових оболонок.

Адинамія — м'язова слабкість, швидка втомлюваність, психічна і фізична в'ялість, імпотенція. Втомлення дітей на останніх уроках у кінці тижня.

Артеріальна гіпотонія проявляється головокружінням, потемнінням в очах, особливо при швидкому вставанні з ліжка (ортостатична гіпотензія). Можуть траплятися епізоди непритомності, зумовлені артеріальною гіпотензією і/або гіпоглікемією.

Як правило, спостерігаються виражене схуднення та диспепсичний синдром (зниження апетиту, нудота, відчуття тяжкості в епігастрії, потяг до солоної та гострої їжі). «Солоний голод» може бути одним із перших симптомів хвороби. Диспепсичний синдром у недиагностованих випадках іноді проявляється клінікою «гострого живота». Відмічаються порушення мікроциркуляції, зниження утилізації кисню тканинами.

За ступенем тяжкості хворобу Аддісона поділяють на легку, середньотяжку та тяжку форми. За легкої форми хворі знаходяться в задовільному стані без приймання гормональних препаратів, вони їм необхідні лише при стресах. При середньотяжкій формі для підтримання компенсації пацієнтам потрібна постійна замісна терапія глюкокортикоїдними, а при тяжкій — глюкокортикоїдними й мінералокортикоїдними препаратами. Показниками тяжкості захворювання є ступінь прояву артеріальної гіпотонії та адинамії.

Виділяють в перебігу хвороби стан компенсації і декомпенсації.

**Діагноз** захворювання підтверджується низьким рівнем альдостерону, кортизолу та 17-ОКС в крові; добова екскреція із сечею 11-ОКС, 17-ОКС і 17-КС зменшена. Побічно судити про секрецію альдостерону можна на основі гіпонатріємії, гіпохлоремії, гіперкаліємії. У випадках туберкульозного ураження надниркових залоз рентгенологічно іноді виявляють їх кальциноз. При автоімунному генезі захворювання може поєднуватися з іншими автоімунними процесами, наприклад, з автоімунним тиреоїдитом, з цукровим діабетом типу 1 (синдром Шмідта) [8] та ін.

Пігментація шкіри, крім первинного гіперкортицизму, може бути спричинена сонячним опроміненням, гемахроматозом, тиреотоксикозом, дерматозом, дифузними захворюваннями печінки, пелагрою, пов'язана з вагітністю, склеродермією або зумовлена расовими особливостями. У разі гемохроматозу, на відміну від хвороби Аддісона, пігментація землісто-сірого кольору. Захворювання характеризується порушенням обміну заліза з посиленням його відкладенням переважно у вигляді гемосидерину в ряді органів: відкладення в шкірі призводить до пігментації, у печінці — до цирозу, у гонадах — до гіпогонадізму, у підшлунковій залозі — до цукрового діабету, що описано в нашому випадку [6].

Ми спостерігали кілька випадків синдрому Пейтца-Єгера, для якого характерна тріада: 1) своєрідні (крапкоподібні) пігментні плями на шкірі та слизових оболонках; 2) поліпоз шлунково-кишкового тракту; 3) спадковий характер захворювання [7].

**Вторинна недостатність** кори надниркових залоз спостерігається при захворюваннях гіпофіза та гіпоталамуса: енцефаліт, травма, пухлина, інтоксикація, масивна крововтрата. Гіпоплазія кори надниркових залоз, яка при цьому настає, торкається, в основному, пучкової і сітчастої зон, меншою мірою — клубочкової, бо АКТГ має менше відношення до регуляції продукції мінералокортикоїдів. Тому захворювання перебігає легше (не так знижується АТ).

Зрозуміло, що при вторинному гіпокортицизмі меланодермії не буває (знижена продукція АКТГ). Оскільки ізольована недостатність кортикотропної функції буває рідко, то в клініці вторинного гіпокортицизму часто спостерігаються також прояви вторинних гіпотиреозу та гіпогонадізму (хвороба Шієна) [3]. Крім цього, в клінічній картині можуть бути симптоми захворювання, яке призвело до ураження гіпоталамо-гіпофізарної системи.

У лікарській практиці трапляється і **парціальна (часткова) недостатність** кори надниркових залоз, наприклад, гіпоальдостеронізм [4].

**Гіпоальдостеронізм** розвивається після видалення альдостероми, в результаті недостатності ферментів, відповідальних за синтез альдостерону, після довготривалого застосування гепарину у великих дозах, при діабетичній нефропатії з хронічною нирковою недостатністю, а також унаслідок автоімунного процесу.

Ми звернули увагу на те, що в ряді випадків у результаті тривалої інтоксикації (після перенесення тяжких інфекцій, при хронічному холецистоангіохоліті, хронічному аднекситі, туберкульозно-

му процесі тощо) розвивається астено-гіпотонічний синдром, схуднення, іноді з м'язовою слабкістю (гіперкаліємія). Непрямим клінічним підтвердженням цього факту є потяг хворих до солоної їжі. Оскільки клітини кори надниркових залоз зароджуються в клубочковій зоні і вміру дозрівання просуваються вглиб органу, то зрозуміло, що при хроніосептичному стані в першу чергу уражаються більш молоді клітини і тому розвивається гіпоальдостеронізм. Патогенетично обгрунтованим буде призначення таким пацієнтам ДОКСА і аскорбінової кислоти, поряд із заходами, направленими на усунення причини.

Недостатність лише глюкокортикоїдів проявляється двома синдромами: вроджена вірилізуюча гіперплазія кори надниркових залоз (адреногенітальний синдром) і status thymico-lymphaticus.

Недостатність сітчастої зони кори, як і мозкового шару, клінічно не проявляється, тому що відповідні гормони синтезуються і в позанадниркових структурах.

**Лікування.** Хворим слід обмежити фізичне навантаження, уникати інфекції. Рекоменується дієта, багата вуглеводами і бідна солями калію. З цією метою з раціону виключають бобові, обмежують м'ясо, фрукти, картоплю. Обов'язковим є достатнє введення вітамінів, особливо аскорбінової кислоти, яка бере участь у синтезі кортикостероїдів і тіаміну [2]. Раціон збагачують солями кальцію і натрію.

За легкої форми гіпокортицизму замісна терапія підключається тільки при стресових станах. У разі виражених форм захворювання необхідна постійна замісна терапія препаратами мінерало- і глюкокортикоїдів. З мінералокортикоїдних засобів частіше всього застосовують флудрокортизон (кортинефф) по 0,0001 в табл; ДОКСА по 0,005 в табл. під язик один раз на добу або через день, 0,5%-1,0 в/м'язово два рази на тиждень. Глюкокортикоїдні препарати призначають у добовій дозі, еквівалентній 10-15 мг преднізолону. Наводимо еквівалентні їх дози: кортизон - 25 мг, гідрокортизон - 20 мг, преднізолон - 5 мг, триамцинолон - 4 мг, дексаметазон - 0,75 мг. Рекоменується враховувати циркадний характер виділення гормонів (2/3 добової дози препарату призначають зранку). При стресових станах (операціях, травмах, інфекціях) дозу препаратів збільшують у 2-4 рази. Враховуючи біодоступність цих лікарських засобів, при введенні їх внутрішньом'язово замість перорального прийому, необхідно збільшити дозу у 1,5 раза, а при введенні внутрішньовенно – у 2 рази [5].

У разі вторинного гіпокортицизму одночасно із замісною терапією рекомендують вводити кортикотропін у дозі 40 ОД/добу [1].

Доцільно також призначати анаболічні стероїдні препарати (метандростенолон, ретаболіл). За наявності активної форми туберкульозу проводять протитуберкульозне лікування.

Хворим, як правило, встановлюється інвалідність відповідно тяжкості захворювання та професії.

### Перспективи подальших досліджень

З'ясування причини розвитку захворювання в кожному конкретному випадку дасть можливість, поряд із замісною терапією, проводити етіотропне лікування.

**Література.** 1. Зелинский Б.А. Аддисонова болезнь / Б.А. Зелинский. – К.: Здоров'я, 1968. – 152 с. 2. Ляшук П.М. Влияние аскорбиновой кислоты на функциональные состояния коры надпочечников у больных с недостаточностью кровообращения / П.М. Ляшук // Пробл. эндокринол. и гормонотер., 1966. - №1. – С.11-15. 3. Ляшук П.М. В кн.: Клінічна ендокринологія / П.М.Ляшук. – Чернівці: Медуніверситет, 2006. – С.75-79. 4. Ляшук П.М. Гіпоальдостеронізм / П.М. Ляшук // Укр.мед.вісті. – 2001. – Т.4, ч.1. – С.66. 5. Ляшук П.М. Основні принципи терапії глюкокортикоїдними препаратами / П.М. Ляшук // Ліки. – 2000. - №5. – с.63-67. 6. Ляшук П.М. Случай гемохроматоза / П.М. Ляшук // Врач.дело. – 1988. - №12. – С.60-61. 7. Ляшук П.М. Випадок синдрому Пейтца-Турена-Сгерса / П.М.Ляшук, Н.І.Станкова, Р.П.Ляшук та ін. // Клін. та експерим. патол. – 2005. - №2. – С.128-129. 8. Станкова Н.І. Випадок синдрому Шмідта / Н.І.Станкова, П.М.Ляшук, О.К.Руснак та ін. // В кн.: Актуальні питання імунології, алергології та ендокринології. – Чернівці: Медуніверситет, 2006. – С. 48.

### ХРОНИЧЕСКАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КОРЫ НАДПОЧЕЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

П. М. Ляшук, Н. В. Паишкова,  
Н. И. Станкова, И. О. Білоока

**Резюме.** В статье приведены основные данные об этиологии, патогенезе, клинике и лечении хронической недостаточности коры надпочечных желез с дополнениями собственных клинических наблюдений.

**Ключевые слова:** надпочечные железы, этиология, патогенез, клиника, лечение.

### CHRONIC INSUFFICIENCY OF THE ADRENAL CORTEX

P. M. Liashuk, N. V. Pashkovska,  
N. I. Stankova, I. O. Bilooka

**Abstract.** The authors submit the basic data dealing with etiology, pathogenesis, clinics and treatment of chronic insufficiency of adrenal cortex with the results of their own clinical investigations.

**Key words:** adrenal glands, etiology, pathogenesis, clinics, treatment.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. – 2010. – Vol.9, №2 (32). – P.138-140.

Надійшла до редакції 25.05.2010

Рецензент – проф. В. Ф. Мислицький

© П. М. Ляшук, Н. В. Паишкова, Н. І. Станкова, І. О. Білоока, 2010

УДК 616-006.04:615.37:57.083.3

*М. П. Рудик<sup>1</sup>*  
*О. А. Танасієнко<sup>2</sup>*  
*Г. П. Титова<sup>2</sup>*  
*В. В. Позур<sup>1</sup>*  
*Г. П. Потебня<sup>2</sup>*

## ВПЛИВ ЦИТОТОКСИЧНОГО ЛЕКТИНУ *BACILLUS SUBTILIS B-7025* НА ІМУНОЛОГІЧНУ РЕАКТИВНІСТЬ МИШЕЙ У ПРОЦЕСІ ПУХЛИННОГО РОСТУ

<sup>1</sup>Київський національний університет  
 ім. Т.Г.Шевченка, Київ

<sup>2</sup>Інститут експериментальної патології,  
 онкології та радіобіології ім.  
 Р.Є.Кавецького НАН України, Київ

**Ключові слова:** цитотоксичний лектин, карцинома Ерліха, перитонеальні макрофаги, спленоцити, цитотоксична активність.

**Резюме.** У статті представлено результати дослідження ефекту цитотоксичного лектину *Bacillus subtilis B-7025* на деякі показники імунної системи в мишей із раком Ерліха. Виявлено позитивний протипухлинний та імуномодулювальний ефект лектину, що залежить від кількості превентивних ін'єкцій. Він виражався в значному гальмуванні росту пухлини, яке супроводжувалось активацією клітинного імунітету.

### Вступ

Лектини мають важливе фундаментальне та прикладне значення і привертають в останні роки увагу вчених різних галузей біології і медицини, зокрема й онкологів. Завдяки своїм унікальним властивостям вибірково та зворотно зв'язувати вуглеводні залишки, лектини можуть застосовуватися як специфічні імуномодулятори спрямованої дії та конструювання на цій основі препаратів для векторної терапії злоякісних пухлин [6; 7].

В онкології важливу роль надають лектинам з цитотоксичними властивостями, здатним знищувати пухлинні клітини. На сьогоднішній день активно вивчаються протипухлинні властивості лектинів рослинного та грибного походження та їх здатність впливати на різні ланки імунної системи [5; 12; 14]. Проте у цьому плані мало відомо про потенціал бактеріальних лектинів, не зважаючи на те, що біополімери бактеріального походження є основним компонентом деяких протипухлинних вакцин.

Цитотоксичний лектин, виділений нами з культуральної рідини сапрофітного мікроорганізму *Bacillus subtilis B-7025*, відомий своїми унікальними властивостями не тільки девіталізувати пухлинні клітини різного гістогенезу, а й підвищувати їх імуногенність за рахунок зв'язування з поверхневими рецепторами [11]. З урахуванням цих даних були розроблені і створені протипухлинні вакцини, які застосовуються в імунотерапії для попередження рецидивів та метастазів у прооперованих онкологічних хворих. Раніше повідомлялося про значні успіхи в протипухлинній терапії, отримані з використанням автовакцин на основі цитотоксичного лектину з *Bacillus subtilis B-7025* [2]. На цілому ряді експериментальних моделей пухлин, включаючи саркому 37, рак Ерліха, карциному легені Льюїс,

меланому В16, лімфосаркому ОН-2, показаний протипухлинний та антиметастатичний ефект сконструйованих вакцин. При цьому експериментальні дані вказують на активацію певних ланок імунної системи в мишей із пухлинним ростом при застошуванні протипухлинних вакцин. Показано підвищення цитотоксичної активності спленоцитів та сироватки крові, посилення фагоцитарної активності макрофагів та продукції деяких цитокінів (фактору некрозу пухлини (ФНП), інтерлейкіну (ІЛ-1, ІЛ-2) при лікуванні пухлинного процесу в мишей такими вакцинами [10; 13]. У той же час протипухлинний та імуномодулювальний потенціали цитотоксичного лектину з *Bacillus subtilis B-7025* як самостійного препарату не були досі досліджені.

### Мета дослідження

Дослідити і відпрацювати схеми профілактичних ін'єкцій цитотоксичного лектину на експериментальній моделі рака Ерліха в мишей, при яких досягається максимальний і стабільний протективний протипухлинний ефект та оцінити стан імунної реактивності мишей у динаміці розвитку пухлинного процесу.

### Матеріал і методи

Об'єктом досліджень був цитотоксичний лектин (ЦЛ), виділений із культуральної рідини бактеріального штаму *B. subtilis*, задепонованого в колекції Інституту мікробіології та вірусології НАН України за № *B-7025* [1] за розробленим нами методом [3].

Досліди проводили на 2-2,5-місячних мишах-самках лінії Balb/c за наступною схемою: дослідним інтактним мишам підшкірно з інтервалом через добу 4-, 3-, 2- та 1-разово (I, II, III, IV група відповідно) вводили цитотоксичний лектин у дозі 0,02 мг/тварину, що становить 1 мг/кг ваги тіла.



Контрольним мишам (V група) вводили фізіологічний розчин. Застосування лектину в даному експерименті у такій дозі було обґрунтоване, з одного боку, позитивними результатами, отриманими в попередніх дослідках, а з іншого – випробуванням профілактичної дії дози лектину, наближеної до терапевтичної (дані неопубліковані). На наступний день після останнього введення лектину дослідним і контрольним тваринам у м'яз стегна прищеплювали по 0,5 млн пухлинних клітин (ПК) аденокарциноми Ерліха. Протипухлинну ефективність лектину оцінювали за динамікою росту пухлини та середній тривалості життя мишей (СТЖ), використовували також показники індексу гальмування пухлинного росту (ІГП) та індексу модуляції СТЖ (ІМ). Евтаназію тварин здійснювали шляхом декапітації під ефірним наркозом. Усі дослідження проводилися з дотриманням Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, яких використовують в експериментах та інших наукових цілях.

Імунологічні показники вивчали в дослідних та контрольних тварин на початку та на пізньому етапі пухлинного росту (1 та 28 добу після перещеплення пухлини). Функціональну активність перитонеальних макрофагів (ПМФ) досліджували за рівнем активності кисень-залежного метаболізму та цитотоксичності. Кисень-залежний метаболізм визначали по відновленню нітросинього тетразолію (НСТ) [8]. Оптичну густину відновленого НСТ визначали на мікроплейтфотометрі "Reader" (МП "Лаботек", Латвія) при довжині хвилі 630 нм. Цитотоксичну активність ПМФ оцінювали за МТТ-колориметричним (3-[4,5-диметилтиазол-2-ил]-2,5-дифенілтетразолію бромід, МТТ) тестом по методиці, описаній Niks M. та Otto M. [9]. Клітинами-мішенями слугували клітини алогенної пухлини. Показники оптичної густини визначали на мікроплейтфотометрі типу "Reader" (МП "Лаботек", Латвія) при 545 нм. Специфічну загибель клітин-мішеней розраховували по стандартній формулі.

Цитотоксичну активність лімфоцитів селезінки визначали за МТТ-колориметричним тестом [4]. Лімфоцити виділяли стандартним методом в градієнті густини фікол-верографіну. Як клітини-мішені використовували клітини алогенної пухлини. Оптичну густину інкубаційної суміші в лунках вимірювали при 545 нм за допомогою мікроплейтфотометра типу "Reader". Цитотоксичність лімфоцитів розраховували по стандартній формулі [4].

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за загальною методикою з використанням t-критерію Стьюдента. Вірогідними вважали відмінності між значеннями у групах при  $p < 0,05$ . Аналіз даних проводився з використанням програмного пакету Microsoft Office Excel 2003.

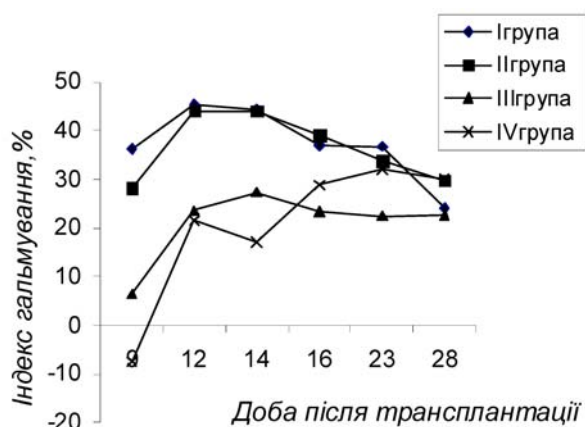


Рис. 1. Гальмування росту аденокарциноми Ерліха в мишей залежно від кратності профілактичних ін'єкцій лектину I, II, III і IV групи (відповідно 4, 3, 2 і 1-кратне введення лектину).

### Обговорення результатів дослідження

Одержані нами дані (рис. 1.) свідчать про чітку залежність гальмування росту аденокарциноми Ерліха в мишей від кількості ін'єкцій бактеріального лектину, особливо на його ранніх етапах (9-16 доба росту). Так, 3-4-кратне профілактичне введення ЦЛ мишам (I і II групи) призводить на 12-14 добу до гальмування росту солідного раку Ерліха на 45%, в той час як у мишей III та IV груп ІГП у цей період знаходився на рівні 20%. На етапі розвинутого пухлинного процесу об'єми пухлин у всіх дослідних групах виходили на плато і були майже ідентичними між собою і на третину відставали від об'єму контрольних мишей. ІГП на 28 добу становив у них 23-30%.

Як видно з таблиці, ІГП у мишей дослідних груп корелює з тривалістю життя останніх. Так, при 3-4-кратному підшкірному введенні мишам 0,02 мг лектину (1,0 мг/кг ваги) ІГП був практично однаковий протягом росту пухлини і СТЖ цих мишей була вірогідно вищою за контрольні показники. При одно- та двохразовому профілактичному введенні аналогічних доз лектину ІГП був у два рази нижчий за попередні значення, а показники СТЖ хоч і перевищували контрольні, але не були статистично вірогідними.

Таким чином, найбільш ефективним можна вважати 3-4-кратне профілактичне застосування бактеріального лектину, при якому спостерігається максимальне гальмування росту солідного раку Ерліха у мишей та подовження тривалості їх життя.

Одними із найбільш значимих у протипухлинному імунітеті вважаються моноцитарно-макрофагальні клітини, до функцій яких входить презентація чужорідних антигенів, цитоліз пухлинних клітин, секреція важливих медіаторів запалення та ін. Ефект профілактичного застосування лектину на перитонеальні макрофаги мишей із пухлиною проявлявся вже на першу добу після прищеплення пухлини. Як видно з рис. 2А, у ві-



Таблиця

Середня тривалість життя мишей із прищепленим раком Ерліха залежно від кількості профілактичних уведень цитотоксичного лектину

Групи мишей	К-ть мишей в групі	К-ть уведень лектину	К-ть ПК і метод уведення	ІГП, %	СТЖ, М±m	Р
ЦЛ+ПК	7	4-кратно	0,5млн, в/м	40,0	54,3 ± 1,7*	<0,02
ЦЛ+ПК	10	3-кратно		39,8	49,6 ± 1,7*	<0,05
ЦЛ+ПК	9	2-кратно		20,7	50,1 ± 2,4	>0,05
ЦЛ+ПК	7	1-кратно		18,4	47,4 ± 2,9	>0,05
Контроль	10	0	-	-	43,0 ± 2,6	-

Примітка. \*- Р <0,05 порівняно з контролем

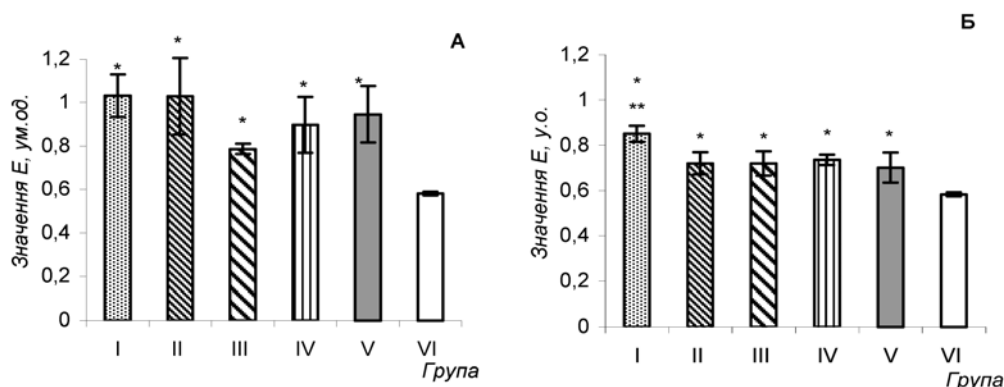


Рис. 2. Вплив кратності профілактичних уведень лектину на функціональну активність перитонеальних макрофагів мишей із раком Ерліха у НСТ-тесті: А і Б – відповідно 1 та 28 доба після перещеплення пухлини; I, II, III, IV, – групи мишей, що отримували 4-, 3-, 2- та 1-разові ін'єкції ЦЛ, відповідно; V – контроль пухлинного росту; VI – інтактні тварини. \* – Р <0,05 порівняно з інтактним контролем, \*\* – Р <0,05 порівняно з контролем пухлинного росту.

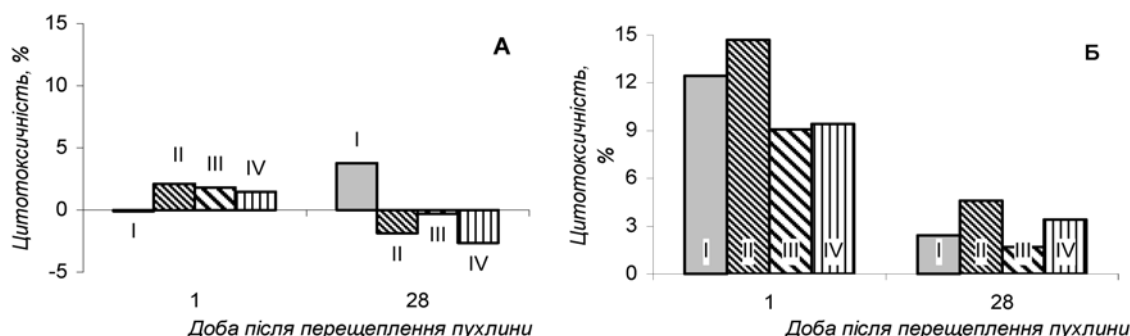


Рис. 3. Вплив кратності профілактичних уведень лектину на цитотоксичну активність перитонеальних макрофагів (А) та спленоцитів (Б) мишей із раком Ерліха. I, II, III, IV, – групи мишей, що отримували 4-, 3-, 2- та 1-разові ін'єкції ЦЛ, відповідно

повідь на введення пухлинних клітин функціональна активність макрофагів вірогідно зростала по відношенню до інтактних тварин у всіх дослідних і контрольній груп мишей. В той же час спостерігалася тенденція до зростання активності макрофагів у мишей I та II груп порівняно з контрольними тваринами-пухлиноносцями. В I групі мишей, які отримали 4-кратне превентивне введення лектину, навіть на 28 добу пухлинного росту функціональна активність макрофагів у НСТ-тесті була вірогідно вищою на 21% в порівнянні з мишами-пухлиноносцями контрольної групи (рис. 2Б).

Цитотоксична активність макрофагів корелює із показниками НСТ-тесту (рис.3А). На першу добу пухлинного росту спостерігали незначне

підвищення цитотоксичної активності макрофагів дослідних груп мишей від контрольних показників. На кінець досліджуваного періоду (28 добу) у мишей I групи цитотоксичність макрофагів знаходилася на підвищеному рівні порівняно з контролем. Як видно, пухлинний процес гальмує цитотоксичну активність макрофагальних клітин, і введення лектину не впливало на цей процес, тому у мишей-пухлиноносців дослідних груп цей показник був близьким до контрольного протягом всього періоду досліджень.

Для встановлення специфічної протипухлинної активності лімфоїдних клітин, у тесті *in vitro* досліджували спонтанну цитотоксичність спленоцитів проти алогенних пухлинних клітин-мішеней

аденокарциноми. Як показано на рис. 3Б, на 1 добу після прищеплення пухлини цитотоксичність спленоцитів була вищою за контрольні показники у всіх дослідних групах. Найвищою кілерною активністю відзначалися лімфоцити мишей I та II груп, вона перевищувала контрольний показник на 15%. На 28 добу у мишей всіх дослідних груп специфічна активність лімфоцитів селезінки залишалася на рівні контрольних значень. Отже, можна відмітити стимулюючу дію лектину, що залежить від кратності його введення, на специфічну протипухлинну функцію лімфоцитів селезінки. Цей вплив слабшає з розвитком пухлинного процесу та посиленням його супресивної дії.

### Висновки

Таким чином, можна говорити про позитивний, залежний від кількості ін'єкцій, імуномодулювальний та протипухлинний ефект профілактичного застосування лектину в дозі 1мг/кг ваги тварин із прищепленим раком Ерліха. Він виражається у вірогідному гальмуванні пухлинного росту більше, ніж на 40% та зростанні терміну виживаності тварин із аденокарциномою більше, ніж на 25%, при застосуванні 4-и та 3-и разового уведення лектину. Така дія лектину супроводжується значними змінами імунної реактивності в бік активації деяких її ланок. Відзначається стиmulювальний вплив лектину у тварин із пухлиною на функціональну активність перитонельних макрофагів та мононуклеарних клітин селезінки, особливо на ранній стадії пухлинного росту.

### Перспективи подальших досліджень

Найбільш перспективним, на наш погляд, є застосування 4- та 3-разового уведення лектину, при якому було досягнуто найкращий протипухлинний та імуномодулюючий ефект. Отримані результати вимагають подальшого поглибленого вивчення механізмів впливу цитотоксичного лектину як на пухлинний процес, так і на інші показники імунітету.

**Література.** 1.Потебня Г.П., Лисовенко Г.С., Черемієнко Н.Л. та ін. Штам бактерій *Bacillus subtilis* - продуцент протипухлинних цитотоксичних речовин. Патент №56348 від 15.05.2003; бюл.№5. 2.Потебня Г.П. Эффективность противоопухолевых вакцин на основе цитотоксических лектинов бактериального происхождения / Г.П.Потебня, О.А.Танасієнко, Г.П.Лисовенко [та ін.] // Укр. Хіміотерап. Журн. – 2002. - № 4. – С. 29-32. 3.Потебня Г.П., Танасієнко О.А., Лисовенко Г.С. та ін. Цитотоксичний лектин з протипухлинною активністю. Патент України N5947 від 15.09.2003; бюл. №9. 4.Шпакова А.П. МТТ-колориметрический метод определения цитотоксической активности естественных киллерных клеток / А.П.Шпакова, К.С. Павлова, Т.И. Булычева // Клин. Лаб. Диагн. – 2000. - № 2. – С. 20-3. 5. De Mejna E.G. Lectins as bioactive plant proteins: a potential in cancer treatment / E.G.De Mejna, V.I.Prisecaru // Crit Rev Food Sci Nutr. – 2005. - Vol.45, №6. – P. 425-45. 6. Gabius H.J. Probing the cons and pros of lectin-induced immunomodulation: Case studies for the mistletoe lectin and galectin-1 / H.J.Gabius // Biochimie – 2001. – Vol. 83. – P. 659-666. 7. Hajty T. Oncopharmacological Perspectives of a Plant Lectin (*Viscum*

*album Agglutinin-I*): Overview of Recent Results from *In vitro* Experiments and *In vivo* Animal Models, and Their Possible Relevance for Clinical Applications / T.Hajty, K.Hostanska, T.Berki [et. al.] // Alternat. Med. - 2005. – Vol. 2, № 1. – P. 59–67. 8. Muller F. Nitroblue tetrazolium reduction in monocytes monocyte-derived macrophages. Effect of oxidative burst stimulants and interferons / F.Muller, A.Rollag, S.S.Froland // APMIS. – 97. – 1989. – P. 490-496. 9. Niks M. Towards an optimized MTT assay / M.Niks, M.Otto // J. Immunol. Meth. – 1990. - Vol. 130, №1. - P. 149-151. 10. Potebnya G. Antitumor efficacy of autovaccines prepared from chemoresistant tumor cells with the use of lectin of *B. subtilis* B-7025 / G. Potebnya, N. Cheremshenko, G.Lisovenko et. al. // Exp. Oncol. – 2007. - Vol. 29, № 4. - P. 277-80. 11. Potebnya G.P. Specificity and biological activity of cytotoxic lectins synthesized by *Bacillus subtilis* B-7025/ G.P.Potebnya, O.A.Tanasienko, G.P.Titva [et. al.] // Exp. Oncol. – 2002. – 24, No 2. – P. 150-2. 12. Savoie A. Activation of human neutrophils by the plant lectin *Viscum album agglutinin-I*: modulation of de novo protein synthesis and evidence that caspases are involved in induction of apoptosis / A.Savoie, V.Lavastre, M.Pelletier [et. al.] // Journal of Leukocyte Biology. – 2000. - Vol. 68. – P. 845-853. 13. Savtsova Z.D. The influence of antitumor vaccines of IEPOR series on TNF, IL-1 and IL-2 production in Lewis lung carcinoma bearing mice / Z.D.Savtsova, O.Yu.Yudina, N.I.Fedosova [et. al.] // Exp. Oncol. – 2002. - Vol. 24, № 4. - P. 295-300. 14. Zhao C. An antitumor lectin from the edible mushroom *Agrocybe aegerita*. / C.Zhao, H.Sun, X.Tong [et. al.] // Biochem. J. – 2003. – Vol.374. – P. 321-327.

### ВЛИЯНИЕ ЦИТОТОКСИЧЕСКОГО ЛЕКТИНА *BACILLUS SUBTILIS* B-7025 НА ИММУНОЛОГИЧЕСКУЮ РЕАКТИВНОСТЬ МЫШЕЙ В ПРОЦЕССЕ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА

М. П. Рудык, О. А. Танасієнко, Г. П. Титова,  
В. В. Позур, Г. П. Потебня

**Резюме.** В статье представлены результаты исследования эффекта цитотоксического лектина *Bacillus subtilis* B-7025 на некоторые показатели иммунной системы мышей с раком Эрлиха. Выявлен позитивный противоопухолевый и иммуномодулирующий эффект лектина, зависящий от количества превентивных инъекций. Он выражался в значительном торможении роста опухоли, которое сопровождалось активацией клеточного иммунитета.

**Ключевые слова:** цитотоксический лектин, аденокарцинома Эрлиха, перитонеальные макрофаги, спленоциты, цитотоксическая активность.

### INFLUENCE OF CYTOTOXIC LECTIN FROM *BACILLUS SUBTILIS* B-7025 ON IMMUNE REACTIVITY IN MICE DURING TUMOR DEVELOPMENT

М. P. Rudyk, O. A. Tanasiyenko, G. P. Titova,  
V. V. Pozur, G. P. Potebnya

**Abstract.** The results of experimental research of effect of cytotoxic lectin *Bacillus subtilis* B-7025 on some indices of immune system in mice with Ehrlich's carcinoma have been presented. Positive antitumor and immunomodulating effect of lectin depending on the number of its preventive injections has been detected. It manifested itself in significant tumour growth inhibition and in activation of cellular immunity.

**Key words:** cytotoxic lectin, Ehrlich's carcinoma, peritoneal macrophages, splenocytes, cytotoxic activity.

Taras Shevchenko National University of Kyiv

R. E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology,  
Oncology and Radiobiology NAS of Ukraine

Clin. and experim. pathol. - 2010. - Vol.9, №2 (32).-P.141-144.

Надійшла до редакції 25.05.2010

Рецензент – доц. І. Ф. Курченко

© М. П. Рудык, О. А. Танасієнко, Г. П. Титова,  
В. В. Позур, Г. П. Потебня, 2010



**У НАУЦІ НЕ БУВАЄ ОСЕНІ.  
ПРОФЕСОРУ ТЕРНОПІЛЬСЬКОГО  
ДЕРЖАВНОГО МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ  
ФАЙФУРИ ВАСИЛЮ ВАСИЛЬОВИЧУ – 70 РОКІВ**

Василь Васильович Файфура народився 25 квітня 1940 року, в селі Сивороги Дунаєвського району, що на Хмельниччині. Хоча дитинство припало на важкі воєнні і повоєнні роки, спрага до знань, що зародилась тоді, залишилась невід'ємною частинкою життя. Навчався Василь Васильович у Великопобіянській школі, яку закінчив із золотою медаллю.

У 1957 році Василь Васильович вступив у новостворений Тернопільський медичний інститут, де став одним із перших студентів молодого навчального закладу. У 1963 році Василь Васильович закінчив ВУЗ із відзнакою і з цього дня перед ним відкрилась широка дорога до практичної діяльності. Але перспективного і розумного вчорашнього студента, одного із перших випускників, Вчена рада рекомендувала на наукову роботу. Молодий, повний сил і творчих задумів Василь Васильович прийшов на кафедру патологічної фізіології, де почалася щоденна, кропітка і напружена праця від аспіранта до професора.

На цьому шляху доля подарувала Василю Васильовичу досвідченого учителя і наставника професора Бергера Е.Н., який на той час очолював кафедру патологічної фізіології. Під його керівництвом Василь Васильович обрав науковим напрямком своєї діяльності патологію щитовидної залози та її роль у патогенезі ушкодження серця.

Навчання в аспірантурі на кафедрі патологічної фізіології тривало з 1963 по 1966 рік, після чого в 1967 році була успішно захищена кандидатська дисертація на тему «Реактивність до хімічних факторів нервового збудження при порушеннях функції щитовидної залози в експерименті», в спеціалізованій вченій раді при Івано-Франківському державному медичному інституті.

По закінченні аспірантури Василя Васильовича обрали на посаду асистента кафедри патологічної фізіології Тернопільського державного медичного інституту. У 1979 році Василь Васильович був призначений на посаду доцента кафедри. Саме в цей час зародилися нові наукові ідеї, які знайшли своє подальше втілення. Докторську дисертацію на тему «Холінергічна регуляція серця при патології щитовидної залози» В.В. Файфура успішно захистив у Науково-дослідному інституті загальної патології і патологічної фізіології (м. Москва) в 1986 році. Згодом, в 1988 році В.В. Файфури було присвоєно вчене звання професор.

Наукова школа професора В.В. Файфури продовжує свій розвиток і сьогодні. Його учнями захищені кандидатські та докторська дисертації, в основу яких покладена ідея дослідження особливостей холінергічної регуляції серця в умовах порушеної функції щитовидної залози та пошуки способів корекції розладів серцевого ритму за таких умов. Успішну наукову працю Василь Васильович вдало поєднував з організаторською діяльністю. З 1978 по 1984 роки він обіймав посаду заступника декана медичного факультету. З 1984 по 1993 роки був проректором з навчальної роботи. З 1996 по 2006 р. керував кафедрою патологічної фізіології та обласним товариством патофізіологів України.

На всіх займаних посадах В.В. Файфура керується одним принципом – все найкраще для навчання студентів та професійного росту викладачів. Відповідальне ставлення до обов'язків та сумлінне їх виконання сприяли росту авторитету Василя Васильовича як високопрофесійного науковця, педагога, керівника. Неймовірна працездатність та відповідальність – відомі усім риси

професора В. В. Файфури – допомагають йому впевнено йти в ногу з часом. Сповнений невичерпної життєвої енергії та нових ідей, Василь Васильович активно опановує сутність інформаційних технологій, активно використовує їх у науковій діяльності та педагогічному процесі.

Професор В. В. Файфура є широко знаним в наукових колах. Основний напрямок його наукової діяльності – з'ясування особливостей холінергічної регуляції серця в умовах гіпер- і гіпофункції щитоподібної залози. Ним доведено принципову можливість фармакологічної корекції біосинтезу ацетилхоліну в серці, обґрунтовано доцільність клінічної апробації медикаментозних препаратів, здатних підвищити синтез парасимпатичного медіатора, для лікування і передопераційної підготовки хворих на дифузний токсичний зоб, насамперед для усунення синусової тахікардії.

Педагогічний досвід і результати наукових розробок узагальнено ним у 300 наукових і навчально-методичних працях, серед яких – підручник “Патологічна анатомія і патологічна фізіологія людини” (2000), електронний підручник з такою ж назвою (2000), “Практикум з фізіології і патології” (2002), 5 навчальних посібників, в тому числі англійською мовою (2006), 6 авторських свідоцтв на винаходи.

Про громадську роботу Василя Васильовича можна говорити багато. Ось окремі штрихи: Дійсний член Української екологічної академії наук, член двох спеціалізованих вчених рад (при Тернопільському та Буковинському державних медичних університетах), член редколегії чотирьох наукових журналів, член консультативної ради та конкурсної комісії університету, заступник директора навчально-наукового інституту з навчальної роботи ТДМУ, член оргкомітетів з підготовки багатьох наукових форумів, редактор ювілейного видання “Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського: історія і сучасність”, підготовленого до 50-річчя ВУЗу. За ці заслуги МОЗ України чотири рази нагороджувало

Василя Васильовича Почесними грамотами, а в 1998 та 1999 роках його досягнення були оцінені призначенням стипендії Президента України.

Скрупульозний у роботі Василь Васильович завжди щедро роздає поради, ділиться своїми знаннями, переймається чужими клопотами. Науковці, колеги по роботі, друзі та студенти поважають і люблять ювіляра не лише за науковий та педагогічний талант, відданість своїй роботі, а й за неординарність. Незважаючи на значну зайнятість, Василь Васильович цікавиться боністиком, історією, поезією. Глибина душі і тепло серця – в творчому доробку Василя Васильовича під назвою “Ностальгія”. Цей твір – історична трепетна розповідь про рідне село, родину, в ньому – часточка самого автора.

Повага до людей та гідність, прагнення досконалості та наукових звершень, життєва мудрість та розмаїття захоплень професора В. В. Файфури – це ті категорії науковця, педагога, людини, які привели його до досягнутих вершин. Кажуть, що доля відраховує нам довжину життя, а глибину і масштабність його створюємо ми самі. Василь Васильович – людина, яка рішучим кроком йде по життєвому шляху, несучи людям натхнення і любов, а взаємна любов не забариться.

Ректорат

Колектив кафедри патофізіології

Тернопільського державного медичного університету

Дорогий Василю Васильовичу!

Із передгір'я зелених Карпат, із берегів швидкоплинного Прута цього радісного й урочистого дня долучаємо до барвистого букету зворушливих вітань наші щирісердні буковинські поздоровлення та побажання.

Щиро зичимо Вам, вельмишановний Василю Васильовичу, міцного здоров'я, особистого щастя, подальших успіхів і натхнення у Вашій благородній діяльності.

В. о. ректора Буковинського державного медичного університету,  
професор Бойчук Т. М.

Голова товариства патофізіологів Буковини,  
професор Мислицький В. Ф.

Голова фізіологічного товариства Буковини,  
професор Ткачук С. С.



СВІТЛА ПАМ'ЯТЬ  
**Платон**  
**Григорович Костюк**  
(1924-2010 рр.)

Відійшла у вічність велика Людина.

Скінчилося земне життя **Платона Григоровича Костюка** – всесвітньо відомого вченого в галузі нейрофізіології, заслуженого діяча науки і техніки України, академіка НАН і АМН України, Російської АН, члена Європейської Академії, лауреата державних премій СРСР, УРСР і України в галузі науки і техніки, директора Інституту фізіології ім. О.О.Богомольця.

Яскрава особистість, надзвичайно працювита, доброзичлива та широко ерудована людина, видатний учений – таким залишиться Платон Григорович у пам'яті всіх, хто мав щастя знати його, спілкуватися, працювати з ним.

Світла пам'ять і вічний спокій.  
Хай буде Вам пухом рідна українська земля,  
дорогий Платоне Григоровичу.

*Із глибоким сумом і скорботою –*

Ректор Буковинського державного  
медичного університету,  
професор Бойчук Т. М.

Голова правління Буковинського  
відділення Українського товариства  
фізіологів, професор Ткачук С. С.

Голова правління Буковинського  
відділення науково-практичного  
товариства патофізіологів України,  
професор Мислицький В. Ф.

## ЛЕГЕНДА

### української та світової фізіології

Платон Григорович Костюк - народився 20 серпня 1924 року.

У 1946 р. П. Г. Костюк закінчив біологічний факультет Київського державного університету, а в 1949 р. — Київський медичний інститут. У студентські роки під керівництвом видатного вченого в галузі електрофізіології академіка АН УРСР Д. С. Воронцова почалася наукова робота П.Г.Костюка. У 1949 р. він захистив кандидатську дисертацію на тему «Адаптація нерва к поступенно нарастающому електрическому току». Саме такий напрямок досліджень на початку 50-х років відіграв вирішальну роль у вивченні механізмів електричної збудливості нервової клітини. Займаючись науково-педагогічною діяльністю у Київському державному університеті, Платон Григорович Костюк виконав дисертаційну роботу «Центральные процессы в простейшей рефлекторной дуге», за яку у 1956 р. йому було присуджено науковий ступінь доктора біологічних наук. У цій експериментальній роботі П.Г.Костюк уперше в СРСР використав внутрішньоклітинні електроди й отримав точні відомості відносно тривалості синаптичної затримки, а також перебігу поодинокого збуджувального та гальмівного впливу. Результати досліджень були узагальнені у монографії «Двухнейронная рефлекторная дуга». Ця монографія, а також монографія «Микроэлектродная техника» були відзначені у 1960 р. премією ім. І. П. Павлова АН СРСР.

З 1958 р. П. Г. Костюк працює в Інституті фізіології ім. О.О. Богомольця АН УРСР завідувачем відділу загальної фізіології нервової системи, а з 1966р. — директором Інституту.

Подальші дослідження спинного мозку П.Г.Костюком і його співробітниками відіграли визначну роль у з'ясуванні феномена пресинаптичного гальмування. У 1960-1961 рр. у Канберрі (Австралія) ним були проведені спільні дослідження з проф. Дж. Екклсом з вивчення природи гальмування та його значення у рефлекторній діяльності мозку. Ефективно використовуючи мікроелектродні дослідження, П.Г.Костюк і його учні вивчали нейронну організацію різних відділів спинного мозку та виявили низку особливостей супраспинальних впливів на передачу аферентної імпульсації через спинний мозок. У монографії П.Г.Костюка «Структура и функция нисходящих систем спинного мозга» узагальнюються резуль-

тати головним чином власних досліджень структурної організації і функціональних особливостей цереброспинальних взаємовідношень і ролі надсегментарного гальмування. За цю працю П.Г.Костюк отримав у 1977 р. премію ім. І.М.Сеченова АН СРСР. За створення та впровадження унікальних приладів для клітинних електрофізіологічних досліджень у 1976 р. П.Г.Костюку та співробітникам було присуджено Державну премію УРСР.

У відділі загальної фізіології нервової системи Інституту фізіології ім. О.О.Богомольця П.Г.Костюком і співробітниками були розроблені оригінальні методики, за допомогою яких встановлено ґрунтовні закономірності діяльності клітинної мембрани. Поряд із фармакологічними впливами на окремі типи іонних каналів, це дало можливість розділяти та реєструвати електричні струми через окремі типи іонних каналів і вивчати властивості та кінетику натрієвих і кальцієвих іонних струмів. Проведено також вивчення іонних насосів, що здійснюють активний транспорт іонів крізь плазматичну мембрану. На підставі цих досліджень були висунуті принципово нові положення щодо механізмів селективності іонних каналів соматичної мембрани. За цикл праць «Исследования ионных механизмов возбудимости сомы нервной клетки» П.Г.Костюку, О.О.Кришталю, І.С. Магурі та В.І.Підоплічку присуджено Державну премію СРСР (1983 р.).

Велике значення мають дослідження властивостей потенціалкероаних кальцієвих каналів. Здійснено розробку математичної моделі, що дає змогу кількісно оцінювати діяльність їх ворітних механізмів. Уперше було досліджено «ворітний струм» кальцієвих каналів. За допомогою особливої модифікації методу внутрішньоклітинного діалізу вдалося зареєструвати флуктуації струмів, зумовлених активністю окремих кальцієвих каналів, та виміряти функціональні характеристики останніх. В «Государственном реестре открытый СССР» 14 липня 1983 р. за №276 зареєстровано наукове відкриття «Явление избирательной кальциевой проводимости мембраны сомы нервных клеток» (П. Г. Костюк, О.О.Кришталь).

Зважаючи на те, що іонам кальцію належить винятково важлива сигнальна роль регуляції внутрішньоклітинних процесів у нормі та патології, з 1983 р. основні дослідження Платона Григоро-

вича та його співробітників спрямовані на вивчення механізмів гомеостазу іонів кальцію у нервових клітинах і його порушень при мозковій патології. Ці дослідження показали наявність родини потенціалкерованих мембранних каналів, здатних з високою селективністю створювати вхідний струм кальцію при деполяризації нейрональної мембрани. Уперше ці канали були поділені на дві основні функціональні групи: низько- та високопорогові.

У відділі загальної фізіології нервової системи Інституту фізіології ім. О.О.Богомольця П.Г.Костюк і співробітники інтенсивно вивчали внутрішньоклітинні структури (сарко- або ендоплазматичний ретикулум і мітохондрії), здатні активно накопичувати іони кальцію і відповідно виключати їх з участі у внутрішньоклітинній сигналізації. Особливу увагу надано ролі таких депо у різних типах нервових і гліальних клітин. Встановлено, що нервові клітини надзвичайно гетерогенні щодо функціональної ролі цих внутрішньоклітинних кальцієвих депо.

Виявлено також, що характерні зміни кальцієвого гомеостазу відбуваються при деяких специфічних формах мозкової патології: діабеті, фенілкетонурії. У результаті досліджень властивостей синаптичної передачі та молекулярних механізмів, що її забезпечують у нейронах центральної, периферійної та вегетативної нервових систем, створена теоретична основа для пошуку селективно діючих фармакологічних і біологічно активних препаратів та ефективної цілеспрямованої корекції патологічних станів. За цикл наукових праць «Синаптична передача сигналів у нервовій системі: клітинні і молекулярні механізми та шляхи корекції їх порушень» П.Г.Костюку та співавторам у 2003 р. було присуджено другу Державну премію в галузі науки і техніки України.

Велику увагу П.Г.Костюк приділяв педагогічній діяльності. З 1983 р. він очолював кафедру молекулярної фізіології та біофізики Фізико-технічного центру НАН України. Він автор популярного підручника «Фізіологія центральної не-

рвної системи», редактор і співавтор підручника «Биофизика», за який П. Г. Костюку і співавторам у 1992 р. було присуджено Державну премію України. Під керівництвом П.Г.Костюка було підготовлено і захищено понад 25 докторських і 80 кандидатських дисертацій. П.Г.Костюк - автор близько 650 наукових праць, з них 11 монографій і 3 підручників. Він створив вітчизняну школу дослідників у галузі нейрофізіології, клітинної та молекулярної фізіології, біофізики, яка відома в багатьох країнах світу.

Очолювані П.Г.Костюком відділ загальної фізіології нервової системи і Міжнародний центр молекулярної фізіології – провідні у світовій науці центри з вивчення молекулярних механізмів функціонування нервових клітин.

З 1976 р. Платон Григорович був редактором міжнародного журналу «Neuroscience», засновником і редактором міжнародного журналу «Нейрофізіологія» (з 1969 р.), член редколегії кількох міжнародних журналів.

Науково-педагогічну працю П.Г.Костюк успішно поєднував з науково-організаційною та громадською діяльністю, очолюючи відділення фізіології АН СРСР (1976-1988 рр.), з 1993 до 1998 рр. – віце-президент НАН України, з 1988 до 2004 рр. – член Президії НАН України, радник Президії НАН України та член Президії АМН України.

Депутат Верховної Ради УРСР 9, 10 та 11 скликань; на сесії Верховної Ради 11 скликання був обраний Головою Верховної Ради УРСР.

Наукова та громадська діяльність П. Г. Костюка відзначена високими урядовими нагородами, йому присвоєно звання Героя Соціалістичної Праці. Платон Григорович нагороджений двома орденами Леніна, двома орденами Трудового Червоного Прапора, почесними відзнаками Президента України — орденами Ярослава Мудрого та «За заслуги», десятьма медалями.

Ім'я Платона Григоровича Костюка назавжди записане золотими літерами в аналі української і світової науки.



## СВІТЛА ПАМ'ЯТЬ Михасько Таїсія Федорівна (23.04.1940 – 24.04.2010)

Т. Ф. Михасько народилася у незаможній селянській сім'ї на Полтавщині. Після закінчення медичного училища працювала медичною сестрою здоров'я пункту шахти м. Горлівки Донецької області та районної лікарні Полтавської області. У 1962–1967 рр. навчалася на біологічному факультеті Чернівецького державного університету, який закінчила з відзнакою і направлена на роботу бактеріологом Чернівецької міської санепідстанції. З 1968 р. працювала в Буковинському державному медуніверситеті на посаді старшого лаборанта кафедри мікробіології, а з 1995 р. – кафедри клінічної імунології, алергології та ендокринології.

За 42 роки роботи в БДМУ Таїсія Федорівна зарекомендувала себе висококваліфікованим фахівцем, працелюбним, дисциплінованим та сумлінним працівником, чуйним і уважним колегою по роботі. Ці позитивні риси здобули їй заслужений авторитет і глибоку повагу в співробітників та студентів. Її багаторічна та сумлінна праця відзначена медаллю “Ветеран праці”, занесенням на Дошку Пошани університету, почесними грамо-

тами та багатьма подяками. А за характером, у принципі, вона була схожою на багатьох колег, з якими працювала, але її вирізняло з-поміж інших – уміння робити свою роботу винятково з любов'ю, повною віддачею, аби справа неодмінно увінчалася успіхом для десятків дисертантів і верифікованим діагнозом багаточисленних пацієнтів міста та області, досконало володіючи методиками дослідження мікробіоценозу вмісту різних порожнин, біологічних і патологічних виділень організму.

У вузькому колі колективом курсу клінічної імунології та алергології відзначено 70-річчя від дня народження Таїсії Федорівни, тоді ніхто не міг подумати, що її життя добігає кінця. На другий день після віншування ювілейних народин раптово зупинилось її чуйне серце, що стало невідтвореною втратою для кафедри, сім'ї.

Разом з чоловіком виховали двох синів, які здобули вищу освіту, була ідеальною дружиною і матір'ю, на жаль, не дочекалася внуків. Світла пам'ять про шановну колегу назавжди залишиться в наших серцях.

За дорученням колективу кафедри  
Ігор СИДОРЧУК, професор;  
Петро ЛЯШУК, доцент.



*За редакцією  
С. Є. Дейнеки,  
Л. Л. Дейнеки*

Буковинський державний медичний  
університет, м. Чернівці

## INTERNET-НОВИНИ КЛІНІЧНОЇ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ. ЧАСТИНА XXVIII.

**Знайдений механізм розвитку синдрому "розбитого серця".** Італійські лікарі вивчили механізм, що лежить в основі синдрому "розбитого серця" або "зумовленої стресом кардіоміопатії", яку часто плутають з інфарктом міокарда. Синдром торкається в основному жінок у період менопаузи, коли організм не захищений гормонами естрогену, і в 80% випадків асоціюється із сильним емоційним потрясінням, наприклад, смертю близької людини. У більшості випадків симптоми розладу зникають спонтанно через пару тижнів, але ушкодження, викликане синдромом, прямо впливає на подальшу роботу серця, але не коронарних артерій. Протягом місяця кардіологи спостерігали за здоров'ям добровольців, зосередивши увагу на апікальній області серця, де відбувається дисфункція. У зв'язку із цим серце набуває характерної форми повітряної кулі. Згідно зі зробленими висновками, механізм, що спричиняє дисфункцію, зумовлюється спазмом малих коронарних судин, так званою коронарною мікроциркуляцією. Також удалося виявити, що подібні капілярні спазми є зворотними (<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=40672>).

**В Австралії виявлений новий вид ВІЛ.** В Австралії виявлене нове, невідоме науці захворювання імунної системи. Молода жінка, що звернулася до лікарів практично не мала імунітету, її могла надовго звалити звичайна застуда. Лікарі з'ясували, що захворювання пов'язане з порушенням сигнальної системи імунітету, який просто не реагував на появу чужорідних бактерій. Не знаючи, як лікувати цю хворобу, і не розуміючи її причин, лікарі зважилися на пересадку кісткового мозку жінці від її сестри. Звичайно подібна процедура застосовується при лейкемії, щоб відновити імунну систему. Обрана методика дала свій результат. Дівчина відчула себе значно краще. Проте, вона перебуває під спостереженням, адже поки не вдалося виявити ні причину захворювання, ні збудника. Лікарі назвали цей випадок "дефектом сигнальної системи Т-клітин" і дуже сподіваються, що це не стане новим ВІЛ/СНІД ([http://www.vestnik-news.com/2010/05/27/new\\_aids.html](http://www.vestnik-news.com/2010/05/27/new_aids.html)).

**Гени, які дозволяють вам дожити до ста років.** Учені виявили "гени Мафусаїла": у щасливих власників таких набагато більше шансів дожити до ста років, навіть якщо вони будуть вести нездоровий спосіб життя. Ці гени захищають людей від наслідків куріння й неправильного харчування й можуть відкласти початок таких вікових захворювань, як рак і хвороби серця, на три десятиліття. Жоден ген не є джерелом молодості. Однак, відповідно до нових досліджень відносно довгожителів і їх родин, секрет довгожителівства, можливе, криється в наявності правильного набору генів. Така комбінація є вкрай рідкою - тільки одна людина з 10 тисяч досягає ста років. У довгожителів не менше генів захворювань або старіння, але в них є інші гени, які перешкоджають запуску цих генів захворювань. Довгожителівство, безумовно, є генетичним і спадковим явищем (<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=41023>).

**Генетичний ключ до висотної хвороби.** Фахівці з університету штату Юта виявили у тибетців 10 генів, що допомагають, не просто вижити, але прекрасно себе почувати на таких висотах, на яких представники інших народів довго перебувати не можуть. Два ці гени пов'язані з гемоглобіном - речовиною в крові, яка переносить по організму кисень. Фахівці з Юти вивчали ДНК крові, зразки якої брали в 75 жителів тибетських сіл, що перебувають на висоті в 4,5 кілометра над рівнем моря. Дослідники виявили неабияку кількість різних генів, у тому числі 10 унікальних генів, що працюють із киснем. Два з них, схоже, сприяють зниженню рівня гемоглобіну в крові - а це, імовірно, допомагає організму боротися з висотною хворобою (<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=41014>).

**Сигарети без нікотину викликають рак швидше, ніж звичайні.** Учені зі США встановили, що сигарети, що не містять тютюну і нікотину, провокують розвиток раку ще швидше, ніж звичайні сигарети. Дослідники медичної школи штату Нью-Йорк за допомогою лазера "виміряли" шкоду, що наноситься людській ДНК при курінні різних видів сигарет. З'ясувалося, що куріння

"безпечних", як гадалося, сигарет, руйнує спіраль ДНК набагато сильніше, а це, у свою чергу, призводить до мутацій, які в багато разів збільшують ризик ро-звитку ракових захворювань (<http://www.vestnik-news.com/2010/05/15/sigareti.html>).

**Штучна засмага в три рази збільшує ризик розвитку рака шкіри.** Американські лікарі-онкологи вста-новили, що штучна засмага навіть у малих дозах збільшує на 74% ризик розвитку меланому. Дослідники переконалися, що безпечного для здоров'я солярію не існує. У дослідженні, що проводився онкологами з Університету Міннесоти, взяли участь більш 2000 людей у віці від 25 до 59 років. Протягом трьох років учені спостерігали за тим, як штучна засмага впливає на здоров'я людини й дійшли висновку, що часті від-відувачі соляріїв в 2, 5-3 рази частіше страждають на шкірну меланому, ніж ті, хто ніколи не відвідував со-ляріїв ([http://www.vestnik-news.com/2010/05/30/zagar\\_soljarij.html](http://www.vestnik-news.com/2010/05/30/zagar_soljarij.html)).

**Астматики більшою мірою піддані інфікуванню респіраторними вірусами.** Люди з алергійною реакцією на пилові кліщі, цвіль і тварин мають гіршу імунну реакцію на респіраторні віруси, включаючи грип. Коли хворі астмою зазнають дії респіраторних вірусів, алергени можуть фактично порушити імунну відповідь на інфекцію. Це сприяє не тільки інфекційному зараженню, але й загостренню астми. При впливі респіраторних вірусів, таких, як вірус грипу, дендритні клітини звичайно продукують білки, які допомагають організму активувати імунну систему й перемогти інфекцію. Однак коли такі клітини вперше зустрічаються з алергеном, вони не можуть відразу продукувати антивірусні білки. Учені зафіксували, що в астматиків дендритні клітини були не в змозі виробляти інтерферон, білок імунної системи, що відіграє ключову роль у боротьбі з інфекціями того самого вірусу. Клініцисти припускають, що імунопригнічуючий ефект алергійної стимуляції дендритних клітин може бути пов'язаний з високим рівнем молекул IgE, знайдених в організмі пацієнтів з алергійною астмою. За результатами дослідження, підвищені рівні IgE обмежували здатність дендритних клітин продукувати інтерферон при контакті з вірусом грипу (<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=41328>).

**Алергійні розлади знижують ризик захворювання раком.** Алергійні розлади, такі, як астма або екзема, можуть підвищити здатність організму видаляти злоякісні клітини. Справа в тому, що ці захворювання по-в'язані з гіперактивністю імунної системи й здатні знизити ризик захворювання раком. Учені впродовж 7 років спо-

стерігали 3300 хворих раком чоловіків і контрольну групу з 500 людей. Були розраховані коефіцієнти для зв'язку між астмою або екземою і більш ніж 20 типів раку разом узятих, а також для кожного з 8 розповсюджених видів раку (шлунка, товстої кишки, прямої кишки, легенів, простати, сечового міхура, шкіри и лімфатичних вузлів) окремо. Люди з астмою мали більш низькі шанси одержати рак шлунка, а у хворих з екземою була більш низька ймовірність розвитку раку легенів (<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=40961>).

**Припинення вакцинації проти натуральної віспи могло спровокувати ріст заражень ВІЛ-інфекцією.** Дослідники виявили, що в клітинах людей, раніше привитих від віспи, ВІЛ розмножувався повільніше, ніж у таких же клітинах у людей, що не проходили вакцинацію. Ключову роль у потенційному захисному механізмі від ВІЛ відіграють рецептори типу CCR5 – білкові молекули, розташовані всередині клітинної мембрани. Саме із цими молекулами взаємодіє ВІЛ при проникненні в клітину, і вірусологам відомо, що люди з мутантною формою CCR5-рецепторів для ВІЛ уразливі в набагато меншому ступені. Вакцина від натуральної віспи може змінювати експресію гена CCR5. Це означає, що ген, відповідальний за синтез білків рецептора, може "вимикатися", і згодом у привитого пацієнта CCR5-рецептори просто зникають. Як саме це відбувається, наскільки довго триває ефект і чи можна його ще й підсилити, поки невідомо (<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=41033>).

**Ризик розвитку розсіяного склерозу залежить від сезону народження.** Раніше було показано, що ризик розвитку розсіяного склерозу зростає в людей-носіїв алелі гена HLA-DRB1\*15. У проведеному дослідженні показано, що дана алель гена частіше зустрічається в людей, що народилися навесні. Це пояснює більш високий ризик розвитку розсіяного склерозу в європейців, що народилися в березні-квітні. Однак не зрозуміла причина взаємозв'язку між експресією даної алелі гена HLA-DRB1 і місяцем народження. Одним з пояснень може бути дефіцит вітаміну Д у вагітних жінок у місяці, що бідні на сонячне світло. Вітамін Д може бути пов'язаний з ризиком розсіяного склерозу за допомогою декількох механізмів. По-перше, безпосередньо впливаючи на експресію HLA-DRB1\*15 алелі. Крім того дефіцит вітаміну Д у дітей може призводити до зниження здатності тимуса знищувати автоагресивні лімфоцити, які надалі можуть ставати причиною розвитку автоімунних захворювань. Незважаючи на те, що вищеописані гіпотези не доведені в контрольованих клінічних дослідженнях, уряди

деяких Європейських країн уже розробили рекомендації з обов'язково-го приймання вагітними жінками харчових добавок, що містять вітамін Д (<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=41028>).

**Знайдений зв'язок між хворобою ясен і простатитом.** Запалення від хвороб ясен і проблеми із простатою можуть бути пов'язані між собою. Дослідники порівняли дію двох маркерів: проста-та-специфічного анти-гену /або PSA/, що використовується для виміру рівня запалення при хворобах простати, і маркера САL у яснах і зубах, який може бути індикатором для періодонтиту. В обстеженні взяли участь 150 чоловіків із простатитом від легкої до важкої форми з діагностованим запаленням, а в деяких випадках зі злоякісними новоутворами. Учасники були розділені на дві групи: з високим рівнем маркера PSA для помірних або сер-йозних форм простатиту або злоякісності й тих, чий рівень цього маркера був нижче 4 нг/мл. Усі чоловіки не проходили стоматологічне лікування принаймні три місяці. Виявилося, що пацієнти з найбільш важкою формою простатиту мали також усі симптоми розвиненого періодонтиту. Медики вважають, що обидві хвороби пов'язують ті самі запальні механізми (<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=41039>).

**Соя погано впливає на якість сперми.** Уживання сої може негативно позначитися на деяких функціях чоловічої репродуктивної системи. До такого висновку прийшли вчені з Китаю. Справа в тому, що соєві боби містять натуральну хімічну речовину - геністеїн, який імітує дію жіночих статевих гормонів. На думку китайських дослідників, соєві ізофлавоїди, що попадають в організм у результаті приймання їжі, досягають статевих органів і впливають на їх роботу. Надмірний вплив ізофлавоїдів на речовини, які мають естрогенну активність, може вплинути і на розвиток чоловічих статевих шляхів і функцій ([http://www.vestnik-news.com/2010/05/13/soya\\_sperma.html](http://www.vestnik-news.com/2010/05/13/soya_sperma.html)).

**Ультразвук стане новим чоловічим контрацептивом.** Вплив на яєчка ультразвуковим випромінюванням певних параметрів може зупинити в них продукцію сперматозоїдів, і, коли накопичені запаси сперми виснажуються, чоловік стає нездатним до зачаття. В експерименті однократний сеанс опромінення за допомогою настроєного, належним чином, приладу для ультразвукової терапії, ефективно пригнічував продукцію сперми терміном до півроку, після чого здатність до зачаття відновлювалася. Подібний метод контрацепції відрізняється безпекою, простотою в засто-

суванні й низькою вартістю, що дозволяє застосовувати його практично в будь-якому регіоні світу (<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=40942>).

**Модифікований вірус відстежує й знищує ракові клітини.** Учені Британського науково-дослідного он-кологічного центру розробили новий метод модифікації вірусів, здатних знайти й знищити ракові клітини. Дослідники використовували унікальні маркери на поверхні ракових клітин для створення ряду білків, здатних розпізнавати ці маркери й зв'язуватися з ними. Такі «орієнтовані» білки можна додати до вірусу для того, щоб він розпізнавав ракові клітини й проникав у них. Тоді вірус зможе доставити в клітини пухлини гени, які зроблять їх більш чутливими до лікарських препаратів, гени «самогубства» або замінити відсутні або дефектні гени, що призводять до розвитку раку – загалом, зробити все те, чим займається генна терапія (<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=40869>).

**У нікотинівій залежності винні гени.** Опіраючись на статистику дослідження, у ході якого були проаналізовані дані 41 тис. чоловік, експертам удалося встановити, що підвищений ризик занедужати раком легень є в людей зі зміною в 15-й хромосомі. Учені дійшли висновку, що мутації 8-ї і 19-ї хромосом призводять до того, що людина стає більш схильною до тютюнової залежності. Крім цього, люди з подібними генними мутаціями викаркують більше сигарет у день, у результаті чого збільшується ризик розвитку раку легень. При цьому прогноз учених звучить ще більш похмуро: у носіїв таких мутованих генів ризик занедужати раком легень вище навіть при менш активному курінні. Виявлення цієї закономірності підвищує шанси виявити людей із групи ризику й переконати їх відмовитися від сигарет (<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=40858>).

**Щастя й здоров'я залежать від вина.** Люди, які випивають за вечерею келих вина, у середньому здоровіші й щасливіші за тих, хто зовсім не п'є або зловживає спиртним, з'ясували французькі вчені клініки Pitie-Salpetriere. Згідно з результатами дослідження, люди, які помірковано п'ють, менше піддані депресіям, мають струнку фігуру й позитивні погляди на життя. Однак, як відзначає видання, відмінний стан здоров'я слабко пов'язаний зі споживанням алкоголю, а пояснюється тим, що прихильники вина харчуються більш здоровою їжею, частіше займаються спортом і найголовніше – дотримують балансу між роботою й особистим часом ([http://www.vestnik-news.com/2010/05/23/wine\\_zdorovje.html](http://www.vestnik-news.com/2010/05/23/wine_zdorovje.html)).

## 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 97 або більш пізньої версії. Ім’я файлу (латинськими літерами) має відповідати прізвищу першого автора.

4. Текст статті повинен бути роздрукований шрифтом Times New Roman, кегль 14, міжрядковий інтервал - полуторний. Одна сторінка роздрукованого тексту повинна вмішувати 28-30 рядків, 60-65 знаків у рядку. Не рекомендується переносити слова в текстовому редакторі. Грецькі символи ( $\alpha, \beta, \gamma$  – тощо), необхідно наводити саме так, а не повною назвою літер (альфа, бета, гамма - тощо). Імуноглобуліни скорочують латинськими символами Ig, а не Ig чи ІГ; інтерлейкіни, навпаки потрібно скорочувати кирилицею - ІЛ, а не латиною (IL, як і назви хімічних сполук (НАДФ, цАМФ, ДНК, а не NADP, cAMP, DNA тощо), за виключенням тих, для яких на кирилиці поки не існує аналогів (G-білки, фактори транскрипції генів тощо). Латинські назви генів наводяться курсивом, а білків - прямим шрифтом. Особливу увагу необхідно звертати на скорочення - загальноприйняті аббревіатури (ЕКГ, ЕЕГ, ЕМГ, УЗД, ТТГ, ЛГ, ФСГ тощо) розшифрування не вимагають. Способи уведення препаратів (в/в, в/м, п/ш) подаються скорочено. Для всіх решти назв і понять, після першого згадування, повинні наводитися розшифрування.

Текст на диску 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 надрядкову цифру в кінці прізвища

-Назва роботи

-Резюме і ключові слова мовою оригіналу статті

-Вступ

-Мета дослідження

-Матеріал і методи

-Обговорення результатів дослідження

-Висновки

-Перспективи подальших досліджень

-Література

-Назва роботи, автори, резюме і ключові слова російською мовою

-Назва роботи, автори, резюме і ключові слова англійською мовою

-Назва закладу англійською мовою

Якщо текст статті набраний російською мовою - резюме на українській та англійській, якщо англійською - резюме на українській та російській мовах. Тексти резюме мають бути автентичними.

У розділі “Матеріал і методи” необхідно:

1) конкретно і чітко описати організацію проведення даного дослідження;

2) вказати варіант дослідження: одномоментне (поперечне), поздовжнє (про- або ретроспективне), дослідження випадок - контроль;

3) обов’язково описати критерії включення і виключення з дослідження (а не просто вказати діагноз);

4) обов’язково вказати про наявність або відсутність рандомізації (із зазначенням методики) при розподілі пацієнтів по групах, а також на наявність або відсутність маскування (“осліплення”) при використанні плацебо або лікарських препаратів у клінічних дослідженнях;

5) детальний опис використаної літератури і діагностичної техніки, з наведенням її основних характеристик, фірм-виробників;

6) дати назви комерційних наборів для гормональних і біохімічних досліджень, їх виробників, нормальних значень для окремих показників;

7) при використанні загальноприйнятих методів дослідження, потрібно вказати відповідні літературні джерела;

8) обов’язково вказати точні назви всіх використаних лікарських препаратів і хімічних речовин, дози і способи їх уведення.

Якщо в статті міститься опис експериментів на людині необхідно вказати, чи відповідала їх процедура стандартам Комітету з етики закладу, де виконувалася робота або Хельсінської декларації 1975р. і її переглянутого варіанта 1983р. Комітет редакторів не рекомендує використовувати прізвища, ініціали хворих, номери історій хвороби, особливо на рисунках чи фотографіях. При експериментальних роботах, виконаних на тваринах, необхідно вказати вид, стать і кількість використаних тварин, методи знеболення і 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 статисти-

чних гіпотез у даному дослідженні приймали рівним 0,05"). У кожному конкретному випадку вказується фактична величина рівня значущості "р" для використовуваного статистичного критерію (а не просто  $p < 0,05$  або  $p > 0,05$ ). Крім того, необхідно вказувати конкретні значення отриманих статистичних критеріїв (наприклад, критерія  $\chi^2=12,3$ ; число ступенів свободи  $df=2$ ,  $p=0,0001$ ). Середні величини не варто наводити точніше, ніж на один десятковий знак у порівнянні з вихідними даними, середньоквадратичне відхилення і похибку середнього - ще на один знак точніше. Якщо аналіз даних проводиться з використанням статистичного пакета програм - необхідно вказати назву цього пакета і його версію.

6. Стаття може бути проілюстрована таблицями, рисунками, графіками, схемами, діаграмами, фотографіями мікропрепаратів. Рисунки не повинні повторювати дані таблиць, або навпаки (або те, або інше). Об'єм графічного матеріалу має бути мінімальним. Ілюстрації необхідно компонувати в тексті статті або подавати в двох екземплярах на окремому листі й окремому файлі на дискеті. Таблиці повинні мати вертикальну орієнтацію і створюватися за допомогою "мастера таблиць" (опція "Таблиця - вставити таблицю" редактора Word). Таблиця повинна мати заголовок і номер (якщо їх 2 й більше). Мікрофотографії надписуються тільки на другому екземплярі, на звороті фотографії, м'яким олівцем. Проставляється номер рисунка, прізвище автора, назва статті, верх і низ мікрофото.

7. Текст статті і всі матеріали, які до неї належать, повинні бути ретельно відредаговані і вивірені авторами. Усі цитати, таблиці, ілюстрації, формули, відомості про дози повинні бути завізовані авторами на полях.

8. Підписи до рисунків друкуються під ними. Спочатку дається загальний підпис до рисунка, а потім - розшифровка цифрових та літерних позначень. У підписах до мікрофотографій обов'язково вказувати збільшення, метод фарбування (або імпрегнації). Кіль-

кість рисунків не повинна перевищувати 3, дані рисунки не повинні повторювати матеріали таблиць.

9. Показчик літератури (не більше 15 джерел для статті і 50 - для огляду) наводиться в алфавітному списку. Не допускаються посилання на неопубліковані роботи. У тексті дається посилання на порядковий номер списку (у квадратних дужках). Для журнальних статей наводяться автори, назва статті, скорочена назва журналу або збірника, рік, том, номер і сторінки; для книг - автор, назва, місто, рік видання, кількість сторінок. Літературні джерела мають бути "нестарше" 10 років.

10. При вживанні одиниць виміру необхідно користуватися міжнародною системою одиниць - СІ.

**Не варто використовувати абрєвіатури в назві статті, висновках і резюме. Назви ферментів, тканинних препаратів, буферів суспензованих середовищ і експериментальних методів не скорочуються. Хімічні елементи і прості неорганічні сполуки потрібно позначати хімічними формулами.**

11. Підписавшись під статтю, автор тим самим гарантує що стаття оригінальна і ні вона сама, ні малюнок до неї не були опубліковані в інших журналах.

**12. Усі статті, направлені до редакції, проходять редагування, рецензування й експертизу доброякісності статистичного матеріалу.** Редакція залишає за собою право скорочувати і корегувати статті не торкаючись їхньої суті. Якщо в процесі підготовки до друку в статті будуть виявлені значні дефекти (технічні або за суттю) вона буде повернута автору на доопрацювання.

Датою надходження статті вважається день отримання редакцією остаточного варіанту тексту.

13. На другому екземплярі роботи мають бути вказані прізвище, ім'я по батькові, посада, науковий ступінь, вчене звання, домашня адреса і контактний телефон автора, який буде підтримувати зв'язок з редакцією. Ця інформація вноситься також у файл.

14. Направлення від установи і заключення експертної комісії обов'язкові.

## Зміст

<i>Колонка редактора</i>	1	
<b>Оригінальні дослідження</b>		<b>Original researches</b>
<i>О. В. Беловицкий</i>	2	<i>O. V. Belovitsky</i>
<i>Гистоморфометрия легких трупов лиц, погибших от алкогольно-наркотической интоксикации</i>		<i>Pulmonary histomorphometry of the corpses of persons perished of alcohol-narcotic intoxication</i>
<i>А. И. Гоженко, О. П. Горобец, В. С. Гойдык, Б. А. Насибуллин</i>	5	<i>A. I. Gozhenko, O. P. Gorobets, V. S. Goydyk, B. A. Nasibullin</i>
<i>Сравнительная клинико-лабораторная характеристика почек у больных СПИДом без и с сопутствующим пиелонефритом</i>		<i>Comparative clinical and laboratorial description of kidney at patients by aids without and with concomitant pyelonephritis</i>
<i>В. Б. Дриндак</i>	9	<i>V. B. Dryndak</i>
<i>Сезонна динаміка біологічних ритмів мікробіоти вмісту порожнини товстої кишки інтактних білих щурів</i>		<i>Seasonal Dynamics of the microbiotics biological rhythms of the large intestinal cavity content in intact albino rats</i>
<i>О. В. Зубаренко, Н. Л. Весілик</i>	14	<i>O. V. Zubarenko, N. L. Vesilyk</i>
<i>Прогнозування перебігу гострого обструктивного бронхіту в дітей із позицій доказової медицини</i>		<i>Prediction of the course of acute obstructive bronchitis in children from the position of evidence-based medicine</i>
<i>О. І. Іващук, О. Г. Ушенко, В. Ю. Бодяка, І. К. Морар</i>	18	<i>O. I. Ivashchuk, O. H. Ushenko, V. Yu. Bodyaka, I. K. Morar</i>
<i>Зміна оптичних параметрів лазерної поляриметрії плазми крові за гострої гнійно-запальної патології органів черевної порожнини</i>		<i>Change of laser polarimetry optical parameters of blood plasma in case of acute suppurative inflammation of abdominal cavity organs</i>
<i>Т. О. Ілащук, В. К. Тащук, І. І. Ілащук, І. В. Малишевська, І. Є. Давидок</i>	26	<i>T. O. Ilyashchuk, V. K. Tashchuk, I. I. Ilyashchuk, I. V. Malishevskaya, I. Ye. Davydok</i>
<i>Аналіз взаємозв'язку електричної нестабільності шлуночків та міокардальної ішемії в пацієнтів зі стабільною стенокардією</i>		<i>Analyses of correlation between electrical ventricle instability and myocardial ischemia in patients with stable angina pectoris</i>
<i>О. К. Колоскова</i>	30	<i>O. K. Koloskova</i>
<i>Вплив екопатологічних чинників низької інтенсивності на формування гастроентерологічної гепатобіліарної патології в дітей</i>		<i>Influence of ecpathological factors of low intensity on the development of gastroenterological and hepatobiliary pathology in children</i>

- Л. В. Король, Н. М. Степанова  
Л. Я. Мигаль  
Стан оксидантно/антиоксидантного  
балансу крові у жінок з інфекцією  
сечової системи*
- А. Г. Краснояружский  
Центральное венозное давление и  
перегрузка правых отделов сердца как  
диагностические критерии  
новообразований средостения,  
сопровождающихся компрессионным  
синдромом средостения*
- О. П. Кучук, Я. І. Пенішкевич,  
О. А. Соловійова, Н. В. Лютик  
Динаміка фотострес-тесту при  
лікуванні непроліферативної  
діабетичної ретинопатії шляхом  
традиційної медикаментозної терапії  
та в комбінації з використанням  
препарату нормовен*
- С. А. Левицька  
Показники системного імунітету  
в дітей, хворих на гнійний синусит*
- В. А. Левицький, Я. О. Колінко  
Вплив загальної глибокої гіпотермії на  
провідність сідничого нерва щура*
- Л. А. Левченко  
Дифференциальная диагностика  
внутриутробной пневмонии  
и респираторного дистресс-синдрома  
у недоношенных новорождённых*
- Н. О. Малиновська  
Особливості реакцій адаптації  
в дітей із вегето-судинними  
дисфункціями на тлі порушень  
функціонального стану хребта*
- Х. Ю. Недошитко, О. С. Покотило  
Статеві особливості жирнокислот-  
ного складу ліпідів печінки за умов її  
експериментального ураження та при  
корекції*
- 34 *L. V. Korol, N. M. Stepanova, L. A. Migal  
The state of oxidative/antioxidative  
balance of the blood in women with  
infectious urinary system*
- 37 *A. H. Krasnoyaruzhsky  
Central venous pressure and overload of  
the right portions of the heart as  
diagnostic criteria of mediastinal  
neoplasms accompanied by compression  
syndrome of the mediastinum*
- 43 *O. P. Kuchuk, Ya. I. Penishkevych,  
O. A. Solovyova, N. V. Liyutyk  
Dynamics of photostress-test while  
treating nonproliferative diabetic  
retinopathy by traditional medication  
therapy and in combination with the use  
of "Normoven" preparation*
- 46 *S. A. Levytska  
Indices of immune system in children  
afflicted with purulent sinusitis*
- 49 *V. A. Levytskyi, Ya. O. Kolinko  
Influence of general deep hypothermia on  
conductivity of sciatic nerve of rat*
- 52 *L.A. Levchenko  
Differential diagnostics of congenital  
pneumonia and respiratory distress  
syndrome in premature newborn children*
- 56 *N. O. Malinovska  
Particularities of adaptive reactions in  
children with vegeto-vascular  
dysfunctions on the background of  
depletion of functional state of a spine*
- 59 *Kh. Yl. Nedoshytko, O. S. Pokotylo  
Sexual Peculiarities of the fatty-acid  
composition of hepatic liver under  
conditions of the experimental damages  
and their correction*

- Р. М. Онисько**  
*Морфофункціональна характеристика ланок гемомікроциркуляторного русла дванадцятипалої кишки в нормі та на різних термінах перебігу стрептозотоциніндукованого цукрового діабету*
- Р. М. Onysko**  
*Morphofunctional characteristic of isolated segments of haemomicrocirculatory bed of the doudenum in health at diffent stages of streptozotocin-induced diabetes mellitus course*
- 64
- Ю. О. Петренко, Р. В. Салютін, Д. Б. Домбровський, О. Ю. Петренко**  
*Формування капілярноподібних структур у процесі ендотеліального диференціювання стовбурових клітин фетальної печінки людини*
- Yu. O. Petrenko, D. B. Dombrovsky, R. V. Salyutin, O. Yu. Petrenko**  
*Forming of capillary structures in the process of endothelial differentiation of stem cells of fetal liver*
- 70
- А. Є. Петрюк, А. Г. Волощук, Є. П. Пастушенко, М. В. Юрійчук**  
*Сорбційні властивості базальтового туфу та можливості його застосування в медицині*
- A. Ye. Petryuk, A. H. Voloshchuk, Ye. P. Pastushenko, N. V. Yuriichuk**  
*Basaltic tuff sorption properties and possibilities of its application in medicine*
- 74
- М. І. Покидько, О. М. Шевчук**  
*Вплив вегетативної симпатичної інервації на мікро- та макроциркуляцію тонкої кишки собак при стимуляції черевних нервів в експерименті*
- M. I. Pokidko, O. M. Shevchuk**  
*Influence of vegetative sympathetic innervation on micro - and macrocirculation of the small intestine of dogs at stimulation of abdominal nerves in experiment*
- 79
- І. Ю. Полянський, Я. В. Гирла, М. І. Шеремет**  
*Активність процесів пероксидного окиснення та імунологічної активності у хворих на різні форми гіпертиреоїдного зоба та їх корекція у процесі лікування*
- I. Yu. Poliansky, Ya. V. Hyrla, M. I. Sheremet**  
*Activity of peroxidation processes and immunological activity in patients with different forms of hyperthyroidal goiter and their correction in the process of treatment*
- 84
- Л. М. Рак**  
*Мікробна контамінація ендометрія у жінок з безпліддям у програмі допоміжних репродуктивних технологій*
- L. M. Rak**  
*Contamination by microorganisms of the endometrium in female sterility in a program of reproductive technologies*
- 91
- С. О. Савві**  
*Безпосередні та віддалені результати лікування післяопікових стриктур стравоходу*
- S. A. Savvy**  
*The direct and remote results of treatment postburned esophageal strictures*
- 95



- И. Е. Сергеева, А. В. Борисенко*  
*Диагностические возможности использования иммунологических маркеров исследований в клинике генерализованного пародонтита*
- С. С. Ткачук, О. М. Ленков*  
*Експресія білків hif-1a, p53 та bcl-2 в головному мозку за умов двобічної каротидної ішемії-реперфузії на тлі цукрового діабету в самців-щурів*
- В. С. Хільчевська, Л. А. Іванова, М. Г. Гнатюк, Ю. В. Щасливий, В. Л. Болтенков, О. О. Хуторна*  
*Особливості перебігу хронічного гепатиту в та с на фоні тромбастенії глянцмана (клінічне спостереження)*
- В. І. Швець, С. І. Анохіна, Н. В. Швець, Г. І. Ходоровський*  
*Зміни регуляції гемостазу та водно-сольового обміну при зменшенні об'єму циркулюючої крові*
- В. Г. Шинкариук*  
*Характеристика показників іонорегулювальної функції нирок у щурів у динаміці розвитку гліцеролової гострої ниркової недостатності за різних умов освітлення на фоні екзогенного уведення гормону шишкоподібного тіла мелатоніну*
- С. А. Шнайдер, В. О. Ульянов*  
*Порівняльна характеристика різних моделей хронічного генералізованого пародонтиту*
- Е. Ц. Ясинська, В. Е. Кардаш, Г. Я. Кардаш, С. І. Понцак*  
*Соціальні умови життя та порушення ритму та провідності серця*
- 98 *I. E. Sergeeva, A. V. Borisenko*  
*Diagnostic possibilities of using immunological markers studies in the clinical picture of generalized periodontitis*
- 103 *S. S. Tkachuk, A. M. Lenkov*  
*Expression of hif-1a, p53 and bcl-2 proteins in the brain under the conditions of bilateral carotid ischemia-reperfusion in experimental diabetes mellitus in male rats*
- 106 *V. S. Khilchevska, L. A. Ivanova, M. G. Hnatiuk, Yu. V. Shchaslyvyj, V. L. Boltentkov, O. O. Khutorna*  
*The course of chronic hepatitis в&с against a background of glanzmann thrombasthenia (clinical observation)*
- 111 *V. I. Shvets, S. I. Anokhina, N. V. Shvets, G. I. Khodorovsky*  
*Regulating changes of hemostasis and water-salt metabolism with a volume decrease of circulating blood*
- 114 *V. G. Shynkariuk*  
*A characteristic of the basic indices of the ionoregulating renal function of rats in the dynamics of the development of glycerol-induced acute renal insufficiency under different conditions of lighting against a background of an exogenous introduction of melatonin hormone of the pineal body*
- 119 *S. A. Shnaider, V. O. Ulianov*  
*The comparative description of different patterns of chronic generalized periodontitis*
- 123 *E. Ts. Yasinska, V. E. Kardash, H. Ja. Kardash, S. I. Pontsak*  
*Social living conditions and infringement of rhythm and conductivity of the heart*

<b>Дискусійні статті</b>		<b>Debatable articles</b>
<b>О. Д. Рудковська</b>	126	<b>O. D. Rudkovs'ka</b>
<b>Компенсаторні реакції при гострому нападі глаукоми (аналітичне дослідження)</b>		<b>Compensatory reactions in case of acute exacerbation of glaucoma (analytical research)</b>
<b>Наукові огляди</b>		<b>Scientific Reviews</b>
<b>Ю. І. Бажора, М. М. Чеснокова, С. П. Польова, Н. А. Левицька</b>	128	<b>Yu. I. Bazhora, M. M. Chesnokova, S. P. Polyova, N. A. Levytska</b>
<b>Молекулярна епідеміологія туберкульозу</b>		<b>Molecular epidemiology of tuberculosis</b>
<b>Практичному лікарю</b>		<b>For practician</b>
<b>О. І. Захарчук</b>	133	<b>O. I. Zakharchuk</b>
<b>Епідеміологічна небезпека паразитарного забруднення токсокарами на Буковині</b>		<b>Epidemiological risk of parasitic contamination by toxocara in Bukovina</b>
<b>П. М. Ляшук, Н. В. Пашковська, Н. І. Станкова, І. О. Білоока</b>	138	<b>P. M. Liashuk, N. V. Pashkovska, N. I. Stankova, I. O. Bilooka</b>
<b>Хронічна недостатність кори надниркових залоз</b>		<b>Chronic insufficiency of the adrenal cortex</b>
<b>Біологія</b>		<b>Biology</b>
<b>М. П. Рудик, О. А. Танасієнко, Г. П. Титова, В. В. Позур, Г. П. Потєбня</b>	141	<b>M. P. Rudyk, O. A. Tanasiyenko, G. P. Titova, V. V. Pozur, G. P. Potebnya</b>
<b>Вплив цитотоксичного лектину Bacillus subtilis B-7025 на імунологічну реактивність мишей у процесі пухлинного росту</b>		<b>Influence of cytotoxic lectin from Bacillus subtilis B-7025 on immune reactivity in mice during tumor development</b>
<b>Ювілеї</b>		<b>Anniversaries</b>
<b>Файфура Василь Васильович</b>	145	<b>Faifura Vasyl Vasylievych</b>
<b>Некрологи</b>		<b>Glory Memory</b>
<b>Платон Григорович Костюк</b>	147	<b>Platon Grygorovych Kostiuk</b>
<b>Михасько Таїсія Федорівна</b>	150	<b>Myhas'ko Taisia Fedorivna</b>
<b>Новини інтернет</b>		<b>Internet News</b>
<b>За редакцією С. Є. Дейнеки, Л. Л. Дейнеки</b>	151	<b>S.Ye. Dejneka, L. L. Dejneka</b>
<b>INTERNET-НОВИНИ КЛІНІЧНОЇ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ. ЧАСТИНА XXVII.</b>		<b>INTERNET NEWS OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL PATHOLOGY. PART XXVIII</b>
<b>Єдині вимоги до оформлення статей</b>	154	<b>Requirements for Drawing up Manuscripts</b>