

ДОСЯГНЕННЯ

НАУКОВОЇ МЕДИЦИНИ

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ



¹ 2 (6)
2005

ДОСЯГНЕННЯ

ДІЯЧІВСТВА

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ

Засновники

Національна академія наук України
Академія медичних наук України
Одеський державний медичний університет

Головний редактор

В. М. Запорожан

Редакційна колегія

Ю. І. Бажора, С. О. Гешелін, І. М. Годзієва (*відповідальний секретар*),
Л. С. Годлевський (*заст. гол. редактора*), М. Я. Головенко, О. О. Зелінський,
О. В. Зубаренко, К. М. Косенко, В. Й. Кресюн (*заст. гол. редактора*),
А. П. Левицький, О. О. Лосєв, О. О. Мардашко, В. К. Напханюк,
В. С. Соколовський, А. С. Сон, В. М. Тоцький, О. А. Шандра

Редакційна рада

С. А. Андронаті (Одеса), Г. М. Бутенко (Київ), Д. Д. Зербіно (Львів),
В. М. Казаков (Донецьк), Г. В. Книшов (Київ), В. М. Коваленко (Київ),
В. А. Кордюм (Київ), П. Г. Костюк (Київ), Г. Х. Мацука (Київ), О. О. Мойбенко (Київ),
О. Г. Резніков (Київ), Ю. М. Сиволап (Одеса), О. В. Стефанов (Київ),
М. Д. Тронько (Київ), Ю. І. Фещенко (Київ), В. Ф. Чехун (Київ)

№ 2 (6) 2005



ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

Науковий журнал

Адреса редакції:

65082, Україна, Одеса,
Валіховський пров., 2

Телефони:

(0482) 23-29-63
(0482) 728-54-58

Редактор випуску
В. М. Попов

Літературні редактори
і коректори

Т. М. Ананьєва
А. А. Гречанова
Р. В. Мерешко
Ю. В. Новіцька
О. В. Титова
О. М. Фащевська

Художній редактор
О. А. Шамшуріна

Комп'ютерний дизайн,
оригінал-макет

Г. М. Гунько
В. М. Попов
С. С. Ракул
О. А. Шамшуріна

Поліграфічні роботи
І. К. Каневський

Журнал зареєстровано
у Державному комітеті
інформаційної політики,
телебачення та радіомовлення
України.

Свідоцтво про реєстрацію
КВ № 5610

Підписано до друку 29.09.2005.
Формат 60x84/8. Папір письмовий.
Обл.-вид. арк. 14,0.
Тираж 300 пр. Зам. 718.

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

ЗМІСТ

Фундаментальні проблеми медицини та біології

ВИВЧЕННЯ ЕНДОТЕЛІЙЗАЛЕЖНИХ МЕХАНІЗМІВ
ВАЗОДИЛАТОРНОЇ АКТИВНОСТІ ВІНБОРОНУ
IN VITRO

Г. І. Степанюк, О. В. Дякова,
Д. Г. Коньков, О. В. Паршиков 4

РЕЗУЛЬТАТИ ГІСТОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МОДЕЛЮВАННЯ
РЕГМАТОГЕННОГО ВІДШАРУВАННЯ СІТКІВКИ,
УСКЛАДНЕНОГО ПРОЛІФЕРАТИВНОЮ
ВІТРЕОРЕТИНОПАТІЄЮ

О. О. Путієнко, О. В. Артёмов 8

ОСОБЛИВОСТІ АКУМУЛЯЦІЇ ВУГЛЕВОДІВ
РІЗНОГО СТУПЕНЯ ПОЛІМЕРНОСТІ
ПРЕПАРАТАМИ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ
ТОНКОЇ КИШКИ ЩУРІВ

О. В. Сторчило, В. К. Напханюк, О. А. Багірова 11

ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ
КОРЕЛЯТОРІВ ГОМЕОСТАТИЧНОЇ СТАБІЛЬНОСТІ
ФУНКЦІЙ СЕНСОМОТОРНОЇ КОРИ ГОЛОВНОГО
МОЗКУ ЩУРІВ

Б. А. Насібуллін, А. І. Гоженко 14

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ЕНДО- І МІОМЕТРІЯ ЩУРІВ
ПІСЛЯ ОВАРІОЕКТОМІЇ ТА ВВЕДЕННЯ ЕКСО

І. М. Моїсєєв, А. П. Левицький,
О. Л. Холодкова, А. Б. Македон, Д. М. Пихтєєв 19

ВПЛИВ ЦИНАЗЕПАМУ НА СТРУКТУРУ ЦИКЛУ
СПАННЯ-НЕСПАННЯ У ЩУРІВ

Л. С. Годлевський, Т. Л. Карасьова, Л. В. Попова,
К. І. Степаненко, С. А. Андронаті 22



Одеса
Одеський медуніверситет
2005

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

Нові медико–біологічні технології

РОЗРОБКА МЕТОДІВ ПОЗАМОДЕЛЬНОГО АНАЛІЗУ ПРОЦЕСІВ РОЗПОДІЛУ КСЕНОБІОТИКІВ МІЖ КРОВ'Ю, ОРГАНАМИ І ТКАНИНАМИ ПРИ ЇХНЬОМУ ОДНОРАЗОВОМУ ВВЕДЕННІ В ОРГАНІЗМ В. Г. Зінковський, С. І. Щукін	27
---	----

Оригінальні дослідження

ОЦІНКА СТАНУ УРОГЕНІТАЛЬНОЇ СИСТЕМИ У ЖІНОК КЛІМАКТЕРИЧНОГО ВІКУ НА ФОНІ ГІПОТИРЕОЗУ З. В. Чумак	33
ВПЛИВ ЗУБНОГО ЕЛІКСИРУ З ІЗОФЛАВОНАМИ НА САЛІВАЦІЮ І БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ СЛИНИ ПРИ СТОМАТИТІ В. М. Почтар, О. А. Макаренко	37
СТАН NO-СИСТЕМИ У НОРМОТЕНЗИВНИХ І ГІПЕРТЕНЗИВНИХ ЧОЛОВІКІВ МОЛОДОГО ВІКУ ЗАЛЕЖНО ВІД УСПАДКОВАНОЇ СХИЛЬНОСТІ ДО АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ С. А. Тихонова	39
ЕЛАСТИЧНІСТЬ АРТЕРІЙ І ШВИДКІСТЬ ПУЛЬСОВОЇ ХВИЛІ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ ІШЕМІЧНОЇ ЕТІОЛОГІЇ Л. А. Ковалевська	43
ВПЛИВ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ НА КОРЕЛЯЦІЙНІ ЗВ'ЯЗКИ МІЖ ПОКАЗНИКАМИ БІОХІМІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ КРОВІ ЗА УМОВ ІІ А І ІІ Б СТУПЕНІВ ТЯЖКОСТІ ПЕРЕБІГУ ЖОВЧНОГО ПЕРИТОНІТУ Ю. Є. Роговий, В. В. Білокий	45
ДИНАМІКА МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ У ХВОРИХ З ОФТАЛЬМОПАТОЛОГІЯМИ ЗА ЕЛЕКТРОСТИМУЛЯЦІЇ ЗОРОВОГО АНАЛІЗАТОРА Г. М. Лавренко, В. С. Пономарчук, В. С. Дроженко, С. Б. Слободяник	49
КОМПЛЕКСНА ДІЯ СТАТИЧНИХ, ДИХАЛЬНИХ І РЕЛАКСАЦІЙНИХ ВПРАВ НА ОПОРНО-РУХОВИЙ АПАРАТ 5–6-РІЧНИХ ДІТЕЙ О. М. Дорохов, Л. М. Карпов	53
ВПЛИВ АНТИОКСИДАНТА АЛЬФА-ТОКОФЕРОЛУ АЦЕТАТУ НА ВМІСТ ПРОДУКТІВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ І АКТИВНІСТЬ ФЕРМЕНТІВ АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ В ЛЕГЕНЕВІЙ ТКАНИНІ МОРСЬКИХ СВИНОК ПРИ МОДЕЛЬНОМУ ПРОЦЕСІ АЛЕРГІЧНОГО АЛЬВЕОЛІТУ Ф. Й. Щепанський, В. Й. Кресюн, В. В. Годован, М. С. Регада	56
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛИЗИНОПРИЛА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ Н. В. Демихова	59
ВПЛИВ КВЕРЦЕТИНУ НА СТРУКТУРУ І ВЛАСТИВОСТІ ФОСФОЛІПІДНОГО БІШАРУ ЛІПОСОМ Г. Г. Горюшко, Г. С. Григор'єва, Н. Ф. Конахович, О. М. Величко	62
ВЛИЯНИЕ ТИМЭКТОМИИ В НЕОНАТАЛЬНОМ ВОЗРАСТЕ НА ПЛОТНОСТЬ БЕДРЕННОЙ КОСТИ У МЫШЕЙ ЛИНИИ СВА/СА А. Н. Устименко, Л. Н. Пашинян, А. Е. Родниченко, Л. В. Магдич, Г. М. Бутенко	66

Огляди

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ДЕРМАТОЗОВ М. Н. Лебедюк, О. И. Ниточко	70
---	----

Рецензії

КОРИСНИЙ ПІДРУЧНИК ДЛЯ СТУДЕНТІВ-МЕДИКІВ	79
ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ.....	80

*Рекомендовано до друку Вченою радою Одеського державного медичного університету
Протокол № 10 від 19.05.2005 р.*

До відома авторів!

Постановами Президії ВАК України № 1–05/6 від 11 червня 2003 р. і № 1–05/10 від 10 грудня 2003 р. журнал «Досягнення біології та медицини» включено до переліку видань, у яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт з біології та медицини.

Передплатні індекси:

для підприємств та організацій — **08204**

для індивідуальних передплатників — **08205**

© Досягнення біології та медицини, 2005

УДК 616.831-005.001.5:615.717

Г. І. Степанюк, *д-р мед. наук, проф.*,
О. В. Дякова,
Д. Г. Коньков,
О. В. Паршиков, *канд. мед. наук*

ВИВЧЕННЯ ЕНДОТЕЛІЙЗАЛЕЖНИХ МЕХАНІЗМІВ ВАЗОДИЛАТОРНОЇ АКТИВНОСТІ ВІНБОРОНУ IN VITRO

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

Вступ

Новому вітчизняному спазмолітику вінборону (2-феніл-3-карбетокси-4-диметиламінометил-5-оксибензофурану гідрохлорид) притаманний комплекс фармакологічних властивостей — вазодилатуюча, антиоксидантна, антиагрегантна, протигіпоксична дія, а також активуючий вплив на мікроциркуляторні та репаративні процеси [1; 7]. Оцінюючи результати експериментального та клінічного вивчення вінборону як спазмолітика [6; 8], можна припустити, що вазодилатуюча дія препарату на гладком'язові структури має комплексний характер, її не можна пояснити виключно міотропним ефектом [2; 5]. Механізм впливу, цілком ймовірно, пов'язаний з ендотелійзалежною каскадною дією самого препарату, пусковим моментом якої, можливо, є підвищення синтезу NO ендотелієм, внаслідок чого відбуваються розслаблення судинного гладкого м'яза і вазодилатація та поліпшення реологічних властивостей крові [10]. Однак клітинні механізми вазодилаторної активності цього похід-

ного фуранхрому вивчено недостатньо, що і спонукало нас дослідити вплив вінборону на продукцію NO в клітинах кровоносних судин.

Мета даного дослідження: вивчити ендотелійзалежні та NO-залежні механізми дилаторних реакцій ізольованих фрагментів аорти щурів під дією вінборону.

Матеріали та методи дослідження

Досліди проведено на ізольованих кільцевих фрагментах аорти у 15 щурів-самців лінії Вістар масою 160–210 г. Тварин декапітували під ефірним наркозом через 5 хв після внутрішньовенного введення гепарину (10 ОД/кг у хвостову вену). Грудний відділ аорти виділяли негайно після розтину грудної клітки, поміщали його в охолоджений розчин Кребса — Рінгера, який містить у мілімолях: 132 NaCl; 4,7 KCl; 1,4 NaH₂PO₄; 1,0 MgCl; 1,8 CaCl; 12,5 NaHCO₃; 5,6 глюкози; рН 7,4 підтримували шляхом продування газової суміші 5 % CO₂ / 95 % повітря). Ізольовані судини очищували від жирової та сполучної тканини на зовнішній поверхні,

розрізали на фрагменти шириною 1–2 мм і зберігали при +4 °С. Механографічні дослідження м'язових скорочень ізольованих судин проводили на експериментальній установці, яку збирали з використанням багатофункціонального вимірювального комплексу (Multi-purpose polygraph R85, Nihon Kohden, Японія).

Фрагменти судин розміщували у проточній горизонтальній тефлоновій камері (0,5 мл), яку перфузували зі швидкістю 1,5 мл/хв підігрітим до 36 °С розчином Кребса. Кільця аорти розтягували на двох сталевих гачках з постійним навантаженням 2,0 г. Один з гачків був рухомим і прикріплювався до ємнісного тензометричного датчика (ФТК-0,1). Силу скорочувальних реакцій кілець аорти реєстрували в ізометричному режимі після стабілізації амплітуди скорочень, які викликали періодичною стимуляцією гіперкалієвим розчином Кребса (KCl, 80 мМ) протягом 40–60 хв. Рівень ендотелійзалежних реакцій оцінювали за здатністю кілець аорти, передскорочених мезатоном (МЕЗ, 10⁻⁶ М), розслаблюватись у відповідь на ацетилхо-

лін (АХ, 10^{-6} М). У всіх експериментах з вивчення скорочувальних відповідей ізольованих судин до розчину Кребса додавали індометацин (Індо, $5 \cdot 10^{-6}$ М) — інгібітор ендогенного синтезу вазоактивних простаноїдів [16]. В окремій серії дослідів дилататорні реакції передскорочувальних гладких м'язів аорти досліджували на деендотелізованих фрагментах судин. Для цього ендотелій видаляли з інтимної поверхні кілець аорти механічно за допомогою ватного тампона, що підтверджувалося повною відсутністю дилататорних відповідей на ацетилхолін [17].

Основні солі кваліфікації х. ч. і препарат мезатон (фенілефрин) вітчизняного виробництва використовували без додаткового очищення. Зразки вінборону для клінічних досліджень були виготовлені НВЦ «Борщагівський ХФЗ» (Київ). Хімічний акцептор позаклітинного NO — Нітоксидел (Ніто, залізо-сірчаній комплекс) отримували безпосередньо перед використанням за методом [3]. У роботі також використовували NaHCO_3 , ацетилхолін, індометацин, інгібітори ферментативного синтезу NO в клітинах: метиловий ефір N^G -нітро-L-аргініну (L-NAME) — конкурентний субстратний інгібітор NOS та S-метилізотіосечовину (SMT) — інгібітор iNOS (усі від фірми Sigma Chemical Co, USA). Статистичну обробку результатів вимірювань виконано з використанням програмного продукту Origin (версія 6.1, Origin-Lab Co., USA) на IBM-ПК [3].

Результати дослідження та їх обговорення

Вазодилататорна активність вінборону

Особливості вазодилататорної дії вінборону на фрагментах грудного відділу аорти щурів вивчали у відповідності з двома експериментальними протоколами. Попереднє ско-

рочення ізольованих судин спричинювали мезатоном (10^{-6} М) — агоністом $\alpha 1$ -адренорецепторів гладком'язових клітин. Середня сила скорочення кілець аорти, яку вимірювали за вказаних експериментальних умов, становила ($0,78 \pm 0,10$) г для судин з ендотелієм і ($0,94 \pm 0,12$) г — для деендотелізованих судин. У присутності ацетилхоліну (10^{-6} М) судини з інтактним ендотелієм зворотньо розслаблювалися на ($72,5 \pm 4,6$) % від вихідного рівня скорочення, спричиненого мезатоном. Деендотелізовані судини не реагували на ацетилхолін або відповідали невеликим скороченням — приблизно 10–15 % від рівня скорочення, яке спричиняли мезатоном, внаслідок прямої стимуляції мускаринових рецепторів гладких м'язів [13]. До першого протоколу дослідження динаміки та тривалості ефекту розслаблення кілець аорти під впливом терапевтично діючих концентрацій вінборону

10^{-6} – 10^{-5} М відповідно до клінічних даних. Препарат періодично додавали разом з мезатоном у сольовий розчин Кребса, за допомогою якого перфузували камеру з ізольованою судиною. В іншому протоколі реєстрували дозозалежні зміни сили ізометричного напруження скорочених мезатоном кілець аорти при збільшенні концентрації вінборону в розчині Кребса від 10^{-8} до 10^{-4} М (6–8 концентрацій, послідовно по 15–20 хв).

Введення вінборону в омиваючий розчин Кребса спричинило стійке та дозозалежне розслаблення скорочених мезатоном кілець аорти. Як показано на рис. 1, а, б, знижений рівень скорочувальної активності судин тривало зберігався і після відміни препарату. На кільцях аорти з інтактним ендотелієм спостерігалось повільне і поступове відновлення сили м'язового скорочення. Навпаки, розслаблення деендотелізованих фрагментів мало незворотний характер в ін-

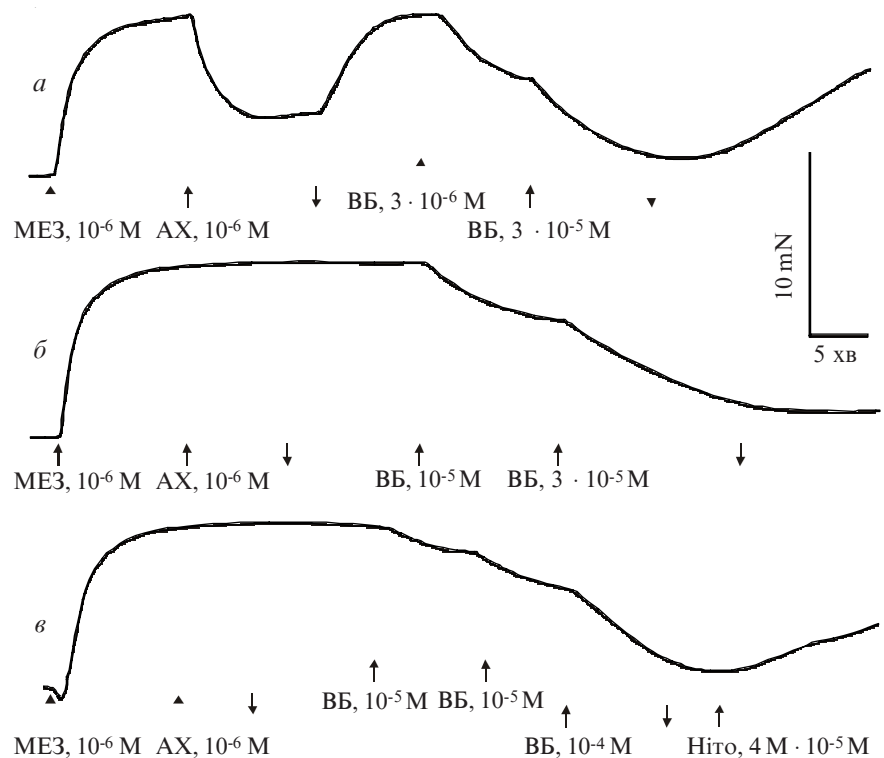


Рис. 1. Типові криві зміни скорочувальної активності ізольованих фрагментів грудного відділу аорти щурів з інтактним ендотелієм (а) та деендотелізованих фрагментів (б, в) під впливом мезатону (МЕЗ), ацетилхоліну (АХ), вінборону (ВБ) та нітоксиделу (Ніто)

тервалі більше 2 год після відміни препарату. Встановлена кореляція між тривалістю реакції релаксації фрагментів аорти та функціональною цілісністю ендотеліального шару може бути ознакою певної вибірковості дії препарату, що досліджувався. Можна припустити, що за терміном розвитку й амплітудою вазодилаторний ефект вінборону буде більш виразним на уражених ділянках судинного русла, які вирізняються, як відомо, високою спастичною готовністю [16; 17].

З другого боку, відновлення м'язового тонуусу кілець аорти, які обробляли вінбороном, відбувалося в обох випадках швидше і більш виразно, якщо в розчині Кребса був присутній нітосидел — хімічний акцептор позаклітинного NO (Ніто, $4 \cdot 10^{-5}$ M) та інгібітори ферментативного синтезу NO в клітинах: L-NAME ($2\text{--}5 \cdot 10^{-5}$ M) — конкурентний субстратний інгібітор NOS, SMT ($5 \cdot 10^{-5}$ M) — інгібітор iNOS, рис. 1, в.

Це вказує на наявність прямого зв'язку між дилаторною активністю препарату та посиленням під його впливом утворенням NO в ендотелії або в гладком'язових клітинах аорти щурів. Порівнюючи отримані дані про вплив вінборону на ізольованих судинах з даними літератури [12], можна вважати, що рівень продукції NO, спричинений дією препарату, що вивчається, менш значний, ніж відповідь на специфічні ендотелійзалежні агоністи (ацетилхолін, гістамін, АТФ та ін.), ендотелійнезалежні вазодилатори NO або донори NO (нітрогліцерин, нітрозоглютаціон та ін.). Однак загальна тривалість дилаторної реакції судин на вінборон була суттєво більшою, можливо за рахунок пролонгованої стимуляції NO-залежної компоненти, що є принциповою перевагою даного препарату порівняно з іншими фармакологічними засобами.

Ендотелійзалежна дія вінборону

Для кількісної оцінки функціонального внеску ендотелію в процес розслаблення ізольованих судин під дією вінборону був проведений порівняльний аналіз чутливості до препарату кілець аорти з ендотелієм та деендотелізованих фрагментів. В комп'ютерних розрахунках середньої дози ефекту вінборону (ED_{50}) використовували апроксимацію S-подібними кривими (рівняння Больцмана) експериментальних значень величини розслаблення судини (процент вихідного скорочення) залежно від дози препарату (Log M). Експериментальні результати, які представлені в графічному вигляді на рис. 2, показують, що відсутність ендотелію на кільцях аорти викликала зсув кривої «доза — ефект» вправо, тобто знижувала ефективність дії вінборону ($ED_{50} = 1,3 \cdot 10^{-5}$ M, $n=15$) порівняно з інтактними фрагментами судин ($ED_{50} = 6,6 \cdot 10^{-6}$ M, $n=12$).

В свою чергу, попередня блокада синтезу NO в ендотелії ізольованих судин за допомогою L-NAME ($5 \cdot 10^{-5}$ M) також вірогідно знижувала їх чутливість до вінборону ($ED_{50} = 2,0 \cdot 10^{-5}$ M, $n=10$).

Ці дані дозволяють розглядати ендотелій як активний елемент в процесі реалізації міотропної та спазмолітичної дії вінборону на кровеносних судинах. Ендотелій може потенціювати дію вінборону як безпосередньо, за рахунок стимульованої препаратом продукції NO, так і опосередковано, внаслідок зміни інтенсивності клітинного метаболізму NO [14; 15]. На користь такого механізму свідчать результати дослідів на деендотелізованих кільцях аорти, подані на рис. 3, де інгібітори синтезу NO окремо (L-NAME + SMT, $ED_{50} = 6,8 \cdot 10^{-6}$ M, $n=8$) та в комбінації з позаклітинною пасткою для NO (Ніто, $ED_{50} = 6,1 \cdot 10^{-6}$ M, $n=11$) спричинювали зсув вліво

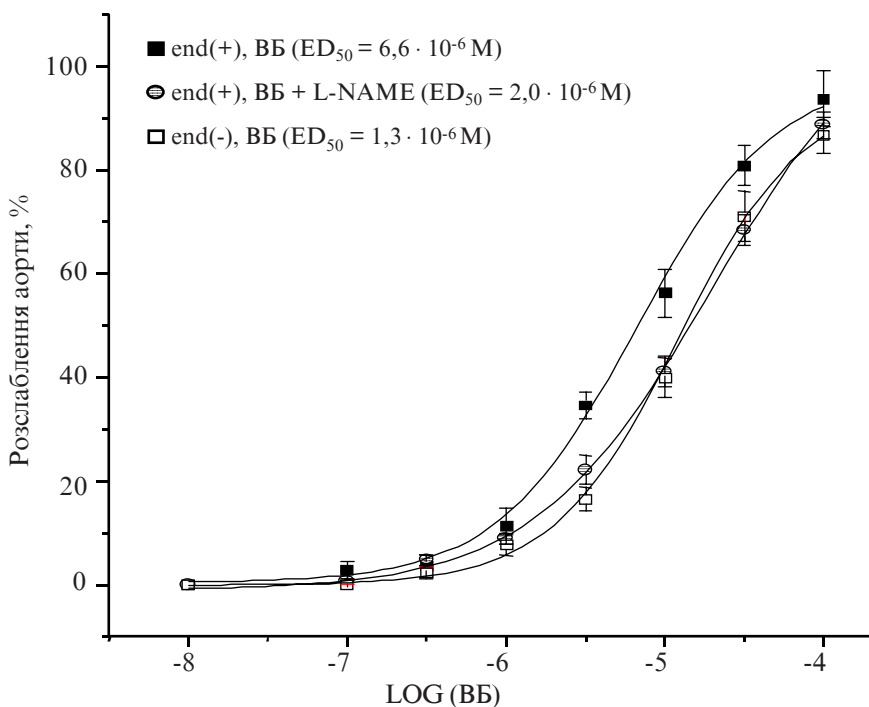


Рис. 2. Криві дозозалежного ефекту розслаблення передскорочувальних мезатонем фрагментів грудного відділу аорти щура під дією вінборону (ВБ): ○ — фрагменти аорти з інтактним ендотелієм, ■ — фрагменти аорти з інтактним ендотелієм, які обробляли L-NAME ($5 \cdot 10^{-5}$ M), □ — деендотелізовані фрагменти аорти

кривої «доза — ефект» для вінборону, тобто відтворювали «ефект присутності» інтактного ендотелію.

Результати проведеного дослідження дають підставу стверджувати, що вінборон не тільки виразно стимулює здатність ендотелію посилювати або регулювати NO-залежне розслаблення судин, але й сприяє також перетворенню гладком'язових клітин на самостійні продуценти NO. Необхідно, однак, відмітити парадоксальну ситуацію, коли NO або його метаболіти, які звільняються з ендотелію та гладких м'язів під впливом вінборону, виявляють різноспрямований вплив на чутливість аорти щура до цього препарату. Імовірно, це пов'язано з принциповими відмінностями в спектрі та фізіологічній ролі продуктів, які утворюються в ендотелії (EDRF/NO) та в гладком'язових клітинах (NO⁺, NO₂⁺, ROONO) [11; 13]. Отже, збільшення рівня біотрансформації реактивних форм азоту або депонування NO в складі вазоактивних інтермедіаторів ендотеліальними клітинами під впливом вінборону можна вважати головною особливістю ендотеліозалежної дії цього препарату на фрагменти ізольованої аорти щура.

Таким чином, результати проведеного дослідження вказують на те, що вінборон в концентраціях 10⁻⁸–10⁻⁴ М спричинює стійкий дозозалежний вазодилатуючий ефект. Разом з посиленням спроможності ендотелію депонувати NO препарат, що вивчається, стимулює утворення активних форм азоту, що врешті-решт сприяє пролонгації релаксації гладком'язових структур кровоносних судин. Враховуючи ключову роль NO у вазодилатації, гальмуванні агрегації тромбоцитів, його антигіпоксичну дію [10], можна вважати, що виявлена нами в попередніх дослідженнях захисна дія вінборону на щурів в умовах іше-

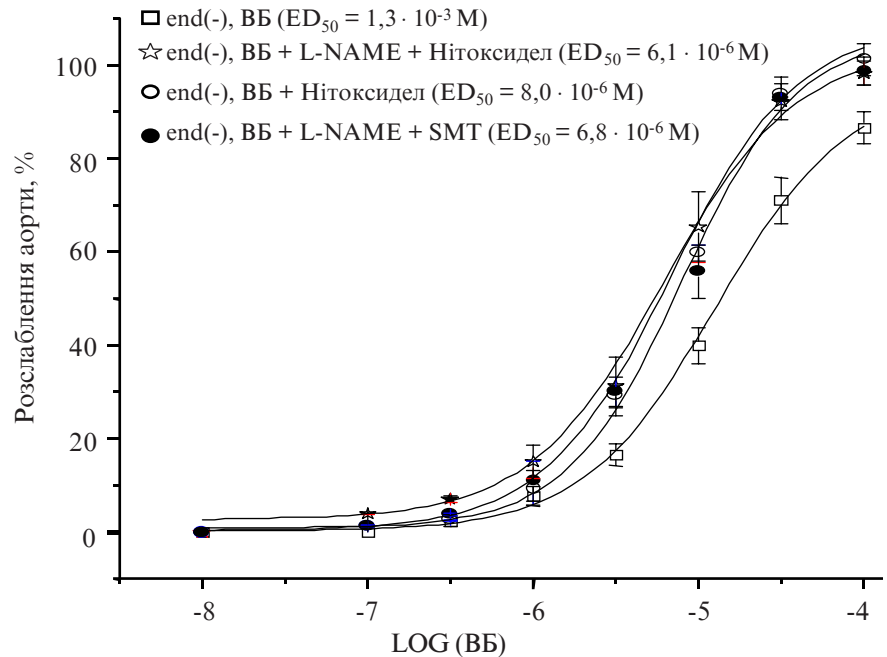


Рис. 3. Криві дозозалежного ефекту розслаблення передскорочувальних мезатонем деендотелізованих фрагментів грудного відділу аорти щура під дією вінборону (ВБ): □ — контрольні фрагменти аорти; ☆ — фрагменти аорти, які обробляли L-NAME (5 · 10⁻⁵ М) та нітоксиделом (4 · 10⁻⁵ М); ○ — фрагменти аорти, які обробляли нітоксиделом (4 · 10⁻⁵ М); ● — фрагменти аорти, які обробляли L-NAME (5 · 10⁻⁵ М) і SMT (5 · 10⁻⁵ М)

мічних і гіпоксичних станів [4; 9] пов'язана, певною мірою, з модулюючим впливом препарату на синтез NO та його ендотеліозалежною дією.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вінборон — лікарський засіб з політропними фармакологічними властивостями / Г. І. Степанюк, І. Л. Черешнюк, Н. Г. Степанюк та ін. // Вісн. Вінниц. держ. мед. ун-ту. — 2002. — Т. 1, № 6. — С. 111-114.
2. Новый лекарственный препарат феникаберан / А. Н. Гринев, Е. К. Панишева, А. А. Столярчук и др. // Химфарм. журнал. — 1979. — Т. 13, № 11. — С. 118-121.
3. Биологическая активность нового препарата — акцептора оксида азота / Н. П. Дмитренко, С. Г. Шандренко, С. Н. Кузьминский и др. // Журн. АМН Украины. — 1996. — Т. 2, № 4. — С. 722-731.
4. Дякова О. В., Степанюк А. Г. Оцінка терапевтичної ефективності вінборону при гіпоксії замкнутого простору // Вісн. Вінниц. держ. мед. ун-ту. — 2002. — № 1. — С. 161.
5. Машковский М. Д. Лекарственные средства. — М.: Нов. волна, 2000. — Т. 1. — С. 398.
6. Степанюк Г. И., Иванова Н. И., Степанюк Н. Г. Оценка спазмолитического действия винборона в экспери-

менте // II Укр. науч. конф. з міжнар. участю «Актуальні проблеми клінічної фармакології». 6–8 жовтня. Вінниця. — 1998. — С. 198-199.

7. Степанюк Г. І., Коцьков Д. Г. Експериментальне дослідження ранозагоювальної дії мазей, що містять вінборон // Ліки. — 2004. — № 3-4. — С. 69-74.

8. Степанюк Н. Г. Фармакотерапевтична ефективність вінборону при ерозивно-виразкових ушкодженнях гастродуоденальної зони (клініко-експериментальне дослідження): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — К., 2002. — 20 с.

9. Шеремета Р. О., Дякова О. В., Кирничний А. І. Порівняльна оцінка церебропротекторної дії кавінтону, вінборону, пірацетаму, пентоксифіліну, емоксипіну та натрію оксибутирату на моделі гострого порушення мозкового кровоотоку // Актуальні питання фармакології: Мат. IV Укр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю з клін. фармакології. — Ч. 2. — Вінниця, 2004. — С. 166-167.

10. Шимановский Н. Л., Гуревич К. С. Роль оксида азота в механизмах действия лекарственных веществ // Междунар. мед. журнал. — 2000. — № 1. — С. 104-107.

11. Hydrogen peroxide- and peroxy-nitrite-induced mitochondrial DNA damage and dysfunction in vascular endothelial and smooth muscle cells / S. W. Ballinger, C. Patterson, C.-N.

Yan et al. // *Circ. Res.* — 2000. — Vol. 86. — P. 960-966.

12. *The soluble* guanylyl cyclase inhibitor 1H-[1,2,4] Oxadiazolo-[4,3,-a]-quinoxalin-1-one is a nonselective heme protein inhibitor of nitric oxide synthase and other cytochrome P-450 enzymes involved in nitric oxide donor bioactivation / M. Feelisch, P. Kotsonis, J. Siebe et. al. // *Molecular Pharmacology.* — 1999. — Vol. 56. — P. 243-253.

13. *Gryglewski R. J. Palmer R. M., Moncada S.* Superoxide anion is in-

involved in the breakdown of endothelium-derived vascular relaxing factor // *Nature.* — 1986. — Vol. 320. — P. 454-456.

14. *Production and storage of nitric oxide in adaptation to hypoxia. Nitric Oxide / E. B. Manukhina, I. Yu. Malyshchev, B. V. Smirin et al. // Biology and Chemistry.* — 1999. — Vol. 3, N 5. — P. 393-401.

15. *Moncada S., Palmer R. M. J., Higgs E. A.* Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology //

Pharmacol. Rev. — 1991. — Vol. 43, N 1. — P. 109-142.

16. *Rubanyi G. M., Lorenz R. R., Vanhoutte P. M.* Bioassay of endothelium-derived relaxing factor(s): inactivation by catecholamines // *Am. J. Physiol.* — 1985. — Vol. 249, N 18. — H95-H101.

17. *Soloviev A. I., Parshikov A. V., Stefanov A. V.* Evidence for the involvement of protein kinase C in depression of endothelium-dependent vascular responses in spontaneously hypertensive rats // *J. Vasc. Res.* — 1998. — Vol. 35. — P. 325-331.

УДК 616.831-005.001.5:615.717

Г. І. Степанюк, О. В. Дякова, Д. Г. Коньков, О. В. Паршиков

ВИВЧЕННЯ ЕНДОТЕЛІЙЗАЛЕЖНИХ МЕХАНІЗМІВ ВАЗОДИЛАТАТОРНОЇ АКТИВНОСТІ ВІНБОРОНУ IN VITRO

У дослідах на фрагментах аорти шурів проведено вивчення ендотеліязалежної та дилатаційної дії вінборону. Встановлено, що йому притаманний стимулювальний вплив на рівень NO та NOS. Це призводить до стійкого вазодилатуючого ефекту. На кільцях аорти з інтактним ендотелієм спостерігається повільне та поступове відновлення сили м'язового скорочення, тимчасом як на деендо-телізованих фрагментах відновлення відбувалося значно повільніше.

Ключові слова: вінборон, оксид азоту, NO-синтаза, вазодилатація.

UDC 616.831-005.001.5:615.717

G. I. Stepanyuk, O. V. Dyakova, D. G. Konkov, O. V. Parshikov

STUDING OF ENDOTHELIUM-DEPENDENT AND DILATATION EFFECTS OF VINBORON IN VITRO

Endothelium-dependent and dilatation effects of vinboron were studied on rat aorta fragments in the experiment. It was determined that vinboron produced stimulating effect on NO and NOS levels resulting in persistent vasodilating effect. Vinboron injection produce persistent and dose-dependent relaxation of rat aortic rings. Slow and gradual rehabilitation of muscle contractive strength was observed in the ends of aorta with intact endothelium while in endothelium-denuded rings of aorta that was much slower.

Key words: vinboron, NO, NOS, vasodilatation.

УДК 617.735-007.281-018-092.9

О. О. Путієнко, канд. мед. наук,
О. В. Артёмов, канд. мед. наук

РЕЗУЛЬТАТИ ГІСТОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МОДЕЛЮВАННЯ РЕГМАТОГЕННОГО ВІДШАРУВАННЯ СІТКІВКИ, УСКЛАДНЕНОГО ПРОЛІФЕРАТИВНОЮ ВІТРЕОРЕТИНОПАТІЄЮ

*Інститут очних хвороб і тканинної терапії
ім. В. П. Філатова АМН України, Одеса*

Проліферативна вітреоретинопатія (ПВР) є головною причиною невдач у хірургічному лікуванні регматогенного відшарування сітківки. Патогенетичні механізми розвитку цього ускладнення ґрунтуються на міграції у вітреальну

порожнину з подальшою трансформацією у фібробласти клітин пігментного епітелію сітківки. Колагенсинтезувальна активність фібробластів призводить до утворення епіретинальних мембран на обох поверхнях сітківки і в

порожнині склистого тіла. Цей процес відбувається за участі багатьох факторів (компоненти крові, цитокіни, клітини імунної системи, фактори запалення та ін.) [4; 5].

Відомо, що процес ПВР прогресує протягом 8–10 тиж,

проходячи усі перелічені вище етапи метаплазії пігментного епітелію і завершується колагеновим блокуванням сітківки з обох її поверхонь [7]. На нашу думку, являє інтерес гістологічне дослідження відшарованої сітківки та оточуючих її тканин у вітреальній порожнині в різні терміни експериментального моделювання ПВР. Ці дані можуть стати значним внеском у розробку показань до призначення антипроліферативних засобів у клініці.

Сьогодні в експерименті апробується ціла низка препаратів та їх комбінацій, які здатні загальмувати процеси клітинного поділу у вітреальній порожнині, зменшити запальний процес, перешкоджати синтезу колагену і таким чином знизити частоту розвитку ПВР. Незважаючи на високу ефективність цих засобів в експериментальних умовах (90–98) %, у клініці антипроліферативний ефект майже відсутній [2; 3; 8; 9].

На нашу думку, з одного боку, це пов'язано з використанням неадекватних моделей, які лише частково відображають проліферативні процеси, що спостерігаються при розвитку ПВР (введення у вітреальну порожнину культури фібробластів шкіри людини, клітин пігментного епітелію сітківки, збагачених тромбоцитами плазми людини, тощо) [2; 3; 8; 9]. У цих моделях зміни у склістому тілі і на сітківці здійснюються виключно за рахунок проліферативної активності введених субстратів.

З другого боку, введення препарату виконується водночас із введенням культури клітин, отже, цитотоксичний ефект є дуже високим. У клініці досягти таких результатів дуже складно, тому що хворі оперуються переважно на останній стадії ПВР, таким чином навіть біологічно найактивніші

цитостатики виявляються не ефективними.

Використання антипроліферативних агентів у хворих з ПВР, на нашу думку, повинно бути суворо диференційовано з огляду на ті процеси, які відбуваються в порожнині ока на момент проведення оперативного втручання.

Метою роботи було проведення гістологічних досліджень очей кролів у різні терміни моделювання відшарування сітківки, ускладненого ПВР.

Матеріали та методи дослідження

Моделювання виконувалося на кролях породи шиншила масою 2,0–2,5 кг, які перебували у стандартних умовах виварію. Всього в експерименті було використано 28 кролів (28 очей). Тривалість експерименту становила 8 тиж. Моделювання відшарування сітківки здійснювалося згідно з розробленою нами методикою (позитивне рішення на винахід № 20040706347 від 20.09.2004).

Гістологічне дослідження виконувалося протягом на 4 тиж — 4 ока, 6 тиж — 4 ока і 8 тиж експерименту — 20 очей.

Для виготовлення гістопрепарату матеріал фіксували у 10%-му нейтральному формаліні з подальшим зневодненням у спиртах зростаючої густини із заливкою у целоїдин. Середовища забарвлювали гематоксилін-еозином і реактивом Шиффа (ШИК-реакція).

Результати дослідження та їх обговорення

Клінічні прояви експериментального моделювання відшарування сітківки викладено у роботі [1]. Зважаючи на ці дані, на 4-му тижні дослідження в 19 (79,2 %) випадках виявлено майже тотальне відшарування сітківки з васкуляризованою епіретинальною мембраною (ЕРМ) площею більш 3 дисків зорового нерва (ДЗН),

у 3 (12,5 %) випадках відшарування сітківки було тотальним з утворенням масивної ЕРМ, що вкривала весь задній полюс. Результати гістологічних досліджень, які були проведені у цей термін, засвідчили, що сітківка була відшарована хвилеподібно, спостерігався помірний гліоз сітківки з втратою нейрональної стратифікації. Відмічено проліферацію пігментного епітелію з фібропластичною метаплазією та ділянками помірної ШИК-позитивної реакції (рис. 1).

На 6-му тижні дослідження клінічна картина очного дна свідчила про переважання очей з тотальним відшаруванням сітківки і масивною ЕРМ, що вкривала весь задній полюс — 14 (60,7 %) очей. Дані гістологічних досліджень підтверджували більш виражені проліферативні зміни сітківки, що відбулися за 2 тиж. На гістопрепаратах відмічається масивне відшарування сітківки з вираженим гліозом і фібропластичною метаплазією пігментного епітелію. ШИК-позитивна реакція у ділянках фібропластичної метаплазії.

На 8-му тижні експерименту на очному дні спостерігалось тотальне відшарування сітківки з масивною ЕРМ у задньому полюсі ока та різним ступенем вираженості інтраретинального фіброзу. Гістологічні дослідження підтвердили клінічну картину. Як видно з рис. 2, у 6 тварин спостерігалось масивне відшарування сітківки з вираженим тракційним компонентом і зливними осередками (ШИК-реакція позитивна; епіретинальні мембрани). Відзначалася також проліферація пігментного епітелію з фібропластичною метаплазією та утворенням гіалоїдоподібних мембран з чіткою ШИК-позитивною реакцією у ділянках фібропластичної метаплазії.

Таким чином, починаючи з 4-го тижня дослідження, спо-

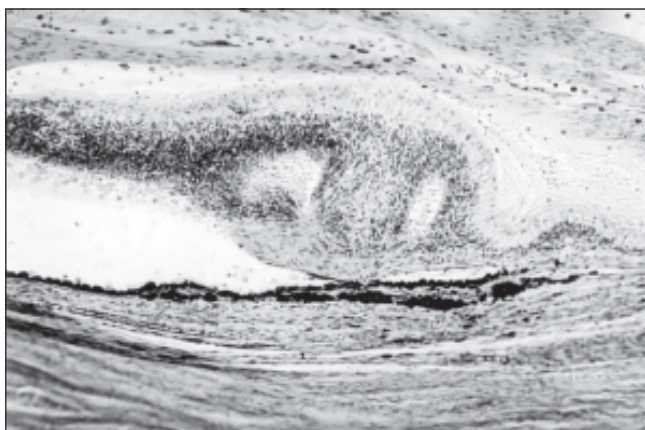


Рис. 1. Хвилеподібне відшарування сітківки з порушенням нейрональної стратифікації. У верхній частині — епіретинальна мембрана. х 100, забарвлення: гематоксилін-еозин

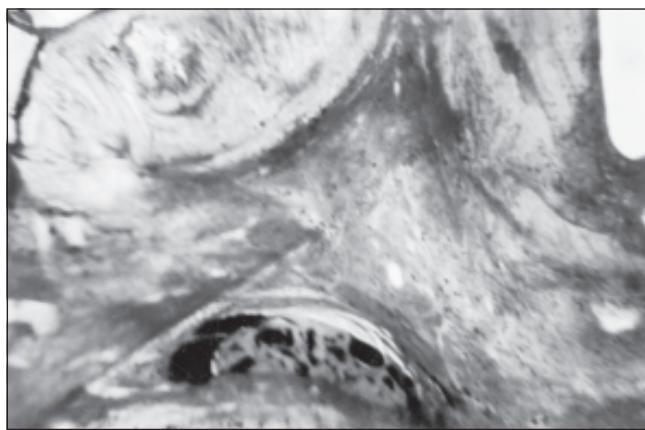


Рис. 2. Масивне тракційне відшарування сітківки, зливні ШИК-позитивні осередки. х 200. ШИК-реакція

стерігався помірний гліоз сітківки з фібропластичною метаплазією пігментного епітелію, у подальшому проліферативні зміни прогресували і наприкінці експерименту на всіх очах спостерігалось тотальне відшарування сітківки з вираженим колагеновим переродженням як самої сітківки, так і оточуючих її тканин.

Зважаючи на отримані нами дані, інтенсивна продукція колагену починається вже через 4 тиж дослідження, що може свідчити про наявність у вітреальній порожнині до цього терміну достатньо великої кількості зрілих фіброblastів, активно продукуючих колаген. У подальшому продукція колагену значно збільшується, що також є підтвердженням того, що процеси клітинної метаплазії вже завершилися і у вітреальній порожнині преvalюють фіброblastи, які активно продукують колаген.

Клінічні прояви ПВР аналогічні одержаним у даному дослідженні. На 4–5-му тижні прогресування цього процесу у хворих відмічається наявність епіретинальних мембран більш ніж у 75 % випадків, гістологічні дослідження яких показують переважання у клітинному складі фіброblastів, а та-

кож наявність великої кількості колагену I і III типів [5–7].

Проведені нами гістологічні дослідження також показали, що помірний гліоз сітківки з частковою втратою нейрональної стратифікації починається вже з 4-го тижня моделювання, прогресуючи в подальшому. Очевидно, аналогічні процеси відбуваються і в клініці, пояснюючи надто низькі функціональні результати лікування у хворих, прооперованих у давнених стадіях ПВР.

Аналізуючи отримані дані, можна зробити висновок про те, що інтравітреальне застосування цитотоксичних засобів може бути ефективним тільки у перші тижні прогресування ПВР, у подальшому тільки речовини, що здатні блокувати вироблення колагену, можуть сприяти досягненню терапевтичного ефекту.

ЛІТЕРАТУРА

1. Пугіснко О. О. Нова модель регматогенного відшарування сітківки, ускладненого проліферативною вітреоретинопатією // Одес. мед. журнал. — 2005. — № 1. — С. 22-25.
2. Intravitreal sustained release corticosteroid-5-fluorouracil conjugate in the treatment of experimental proliferative vitreoretinopathy / A. Berger, C. K.

Cheng, P. A. Pearson et al. // Invest ophthalmol Vis Sci. — 1996. — Vol. 37. — P. 2315-2318.

3. Suppression of experimental proliferative vitreoretinopathy by sustained intraocular delivery of 5-FU / H. Borhani, G. A. Peyman, M. H. Rahimy, H. Tompson // International Ophthalmology. — 1995. — Vol. 19. — P. 43-49.

4. Campochiaro P. A. Pathogenic mechanisms in proliferative vitreoretinopathy // Arch. Ophthalmol. — 1997. — Vol. 115. — P. 237-241.

5. Charteris D. G. Proliferative vitreoretinopathy: Pathobiology, surgical management and adjunctive treatment // Br. J. Ophthalmol. — 1995. — Vol. 79. — P. 953-960.

6. Hiscott P., Wong D., Grierson I. Challenges in ophthalmic pathology: the vitreoretinal membrane biopsy // Eye. — 2000. — Vol. 14. — P. 549-559.

7. Risk factors for proliferative vitreoretinopathy after primary vitrectomy: a prospective study / C. H. Kon, R. H. Asaria, N. L. Ocleston et al. // Br. J. Ophthalmol. — 2000. — Vol. 84. — P. 506-511.

8. Combined pharmacologic therapy in a rabbit model of proliferative vitreoretinopathy / J. C. Pastor, E. Rodriguez, M. A. Marcos, M. I. Lopes // Ophthalmic Res. — 2000. — Vol. 23. — P. 25-29.

9. An intravitreal sustained-release triamcinolone and 5-fluorouracil conjugate in the treatment of experimental proliferative vitreoretinopathy / C. S. Yang, J. A. Khawly, D. P. Hainsworth et al. // Arch. Ophthalmol. — 1998. — Vol. 116. — P. 69-77.

РЕЗУЛЬТАТИ ГІСТОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МОДЕЛЮВАННЯ РЕГМАТОГЕННОГО ВІДШАРУВАННЯ СІТКІВКИ, УСКЛАДНЕНОГО ПРОЛІФЕРАТИВНОЮ ВІТРЕОРЕТИНОПАТІЄЮ

Гістологічні дослідження проведені на 4, 6 і 8-му тижні експерименту. Починаючи з 4-го тижня, спостерігали помірний гліоз сітківки з частковою втратою нейрональної стратифікації, фібропластичну метаплазію пігментного епітелію. Надалі проліферативні зміни прогресували, і до кінця експерименту на всіх очах відзначалося тотальне відшарування сітківки з вираженим тракційним компонентом і зливними ШИК-позитивними осередками (епіретинальні мембрани). Наявна була також проліферація пігментного епітелію з фібропластичною метаплазією і утворенням гіалоїдо-подібних мембран з чіткою ШИК-позитивною реакцією в ділянках фібропластичної метаплазії. Зроблено висновок про те, що отримані на моделі проліферативні зміни схожі з такими в клініці, а модель може бути використана для апробації засобів, що перешкоджають розвитку і прогресуванню проліферативної вітреоретинопатії.

Ключові слова: відшарування сітківки, проліферативна вітреоретинопатія, моделювання, гістологічні дослідження.

RESULTS OF HISTOLOGICAL FINDINGS OF EXPERIMENTAL MODELING OF REHGMATOGENOUS RETINAL DETACHMENT COMPLICATED BY PROLIFERATIVE VITREORETINOPATHY

On the 4, 6 and 8th week histological findings were fulfilled. From the beginning of the 4th week there was observed moderate gliosis of retina with partial loss of neuron stratification with fibroblastic metaplasia of pigment epithelium. Then proliferative changes progressed and to the end of experiment on the all eyes we could see total retinal detachment with severe tractional component and massive focus of Schiff positive reaction (epiretinal membranes). Also, it was proliferation of pigment epithelium with fibroblastic metaplasia and formation of hyaloid-liked membranes with well-expressed Schiff positive reaction in the parts of fibroblastic metaplasia. Proliferative changes that were modeled are closed to the same in clinic. The model can be used for assessment of effectiveness of antiproliferative agents.

Key words: rehgmatozenous retinal detachment, proliferative vitreoretinopathy, modeling, histological findings.

УДК 553.6+678.762+616.341+675.043.8

О. В. Сторчило, канд. біол. наук,

В. К. Напханюк, проф.,

О. А. Багірова, канд. біол. наук

ОСОБЛИВОСТІ АКУМУЛЯЦІЇ ВУГЛЕВОДІВ РІЗНОГО СТУПЕНЯ ПОЛІМЕРНОСТІ ПРЕПАРАТАМИ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ТОНКОЇ КИШКИ ЩУРІВ

Одеський державний медичний університет

В історії дослідження гідролітичних і транспортних функцій тонкої кишки глюкоза є найбільш тривіальним субстратом [1; 2]. Однак, незважаючи на великий обсяг накопиченого матеріалу, далеко не все ще з'ясовано в механізмах всмоктування із розчинів субстратів різного ступеня полімерності, а також із розчинів, які містять, окрім глюкози, інші нутрієнти, а саме: амінокислоти або пептиди.

Метою нашої роботи було дослідження акумуляції глюкози препаратами слизової оболонки тонкої кишки щурів

із розчинів, які містять вільну глюкозу або мальтозу, а також ці субстрати у присутності вільного гліцину або його димеру — гліцил-гліцину.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводили на самцях лінії Вістар масою (150±5) г, позбавлених їжі протягом 18–24 год. Акумулюючий препарат слизової оболонки (АПС) готували за методом А. М. Уголева і співавторів [3]. Субстратами були 5 або 10 ммоль/л розчини глюкози, а також 2,5 або 5 ммоль/л

мальтози (що еквівалентно 5 і 10 ммоль/л глюкози відповідно), які були приготовлені на розчині Рінгера, рН=7,4; АПС інкубували протягом 1 год при t=37 °С в оксигенованому середовищі.

Концентрацію глюкози (вільної та такої, що утворилася внаслідок гідролізу мальтози, — М-глюкози) в АПС визначали антроновим методом [4] колориметрично на КФК-2МП при λ=625 нм.

Отримані результати обробляли статистично за допомогою програми “Primer Biostatistics” [5].

Результати дослідження та їх обговорення

Раніше нами були отримані дані про акумуляцію вільної глюкози з її 10 ммоль/л розчину [6]. Виявилось, що акумуляція так званої М-глюкози з 5 ммоль/л розчину мальтози (що відповідає 10 ммоль/л глюкози) практично не відрізнялася від такої для вільної глюкози: (33,40±4,52 ммоль/(л·мг) маси слизової оболонки АПС порівняно з (38,92±2,88) ммоль (л·мг) — для вільної глюкози (таблиця). Таким чином, для даної концентрації мальтози спряження процесів її гідролізу та транспорту в клітину М-глюкози, яке забезпечується ферментативно-транспортним конвеєром, відбувається з тією ж ефективністю, що й транспорт вільної глюкози, який забезпечується роботою транспортної системи.

При акумуляції вільної глюкози з 5 ммоль/л розчину нами отримано результати пропорційно вдвічі нижчі, ніж при акумуляції глюкози з 10 ммоль/л розчину: (20,30±4,16 ммоль/(л·мг) порівняно з (38,92±2,88) ммоль/(л·мг) (див. таблицю).

Однак з 2,5 ммоль/л розчину мальтози (що еквівалентно 5 ммоль/л глюкози) акумуляція

М-глюкози, яка утворилася при гідролізі, більш ніж в 4 рази перевищувала таку для вільної глюкози відповідної концентрації (5 ммоль/л): (81,48±4,55) порівняно з (20,30±4,16) (див. таблицю). Вірогідно, що при відносно низькій концентрації субстрату в інкубаційному середовищі спряження гідролітичних і транспортних процесів у складі ферментативно-транспортного конвеєра ентероцитів відбувається набагато ефективніше, ніж робота транспортної системи для мономірного субстрату.

Слід зазначити, що акумуляція вільної глюкози з 5 або 10 ммоль/л розчину 4-кратно перевищує її початкову концентрацію в інкубаційному середовищі (20,30±4,16 — з 5 ммоль/л і 38,92±2,88 — з 10 ммоль/л), тимчасом як акумуляція М-глюкози з розчину, що еквівалентний 5 ммоль/л вільної глюкози, перевищує її 20-кратно (81,48±4,55 — з 2,5 ммоль/л мальтози), а з розчину, еквівалентного 10 ммоль/л вільної глюкози, — лише 3-кратно (33,40±4,52 — з 5 ммоль/л мальтози).

Таким чином, можна припустити існування певного механізму переключення (або «настроювання») активності транс-

портної системи у складі ферментативно-транспортного конвеєра залежно від концентрації вуглеводного субстрату в інкубаційному середовищі, оскільки при 5 ммоль/л концентрації мальтози спостерігається зниження активності цієї системи порівняно з її активністю при 2,5 ммоль/л концентрації мальтози.

Оскільки до складу хімусу входять різні нутрієнти, а в тонкій кишці відбуваються ключові етапи їх гідролізу і транспорту, то становило інтерес дослідження транспорту глюкози в присутності еквімолярного гліцину або його дипептиду.

Виявилось, що показники транспорту глюкози з 10 ммоль/л розчину в ентероцит у присутності еквімолярного гліцину були на 30 % нижче, ніж за його відсутності (26,92±3,35 проти 38,92±2,88, P=0,026) (див. таблицю). Зниження транспорту спостерігалось також і для М-глюкози, яка утворилася при гідролізі 5 ммоль/л мальтози (що еквівалентно 10 ммоль/л глюкози): так, у присутності 5 ммоль/л гліцил-гліцину акумуляція М-глюкози зменшувалась також на 30 % (P=0,05) порівняно з акумуляцією М-глюкози за його відсутності (23,61±2,29 проти 33,40±4,52) (див. таблицю).

Таким чином, у присутності субстрату білкової природи відповідної полімерності та концентрації акумуляція глюкози з її 10 ммоль/л розчину вірогідно знижується на 30 %.

З другого боку, показники транспорту М-глюкози з 5 ммоль/л розчину мальтози у присутності розчину гліцил-гліцину тієї ж концентрації не відрізнялися від таких для вільної глюкози у присутності вільного гліцину такої ж концентрації (23,61±2,29 проти 26,92±3,35), тобто для даної концентрації вуглеводного субстрату присутність гліцину відповідного ступеня полімерності знижує транспорт глюкози такого ж ступеня по-

Таблиця

Акумуляція глюкози препаратами слизової оболонки тонкої кишки щурів *in vitro*, M±m, ммоль/(л·мг)

Концентрація субстрату в інкубаційному середовищі	Концентрація субстрату на 1 мг АПС	n	P
1. 10 ммоль/л глюкози*	38,92±4,52	5	
2. 5 ммоль/л мальтози (еквівалентно 10 ммоль/л глюкози)	33,40±4,52	5	
3. 5 ммоль/л мальтози + 5 ммоль/л гліцил-гліцину	23,61±2,29	15	2-3 = 0,05
4. 10 ммоль/л глюкози + 10 ммоль/л гліцину	26,92±3,35	5	1-4 = 0,026
5. 5 ммоль/л глюкози	20,30±4,16	5	
6. 2,5 ммоль/л мальтози (еквівалентно 5 ммоль/л глюкози)	81,48±4,55	4	
7. 2,5 ммоль/л мальтози + 2,5 ммоль/л гліцил-гліцину	71,63±5,13	5	7-8 < 0,001
8. 5 ммоль/л глюкози + 5 ммоль/л гліцину	40,84±2,54	5	5-8 = 0,003

Примітка. * — дані отримано раніше [6].

лімерності до одного певного рівня (23–27 ммоль/л).

При акумуляції глюкози з 5 ммоль/л розчину в присутності вільного гліцину склалася інша ситуація: виявилось, що присутність вільного гліцину стимулює роботу транспортної системи для вільної глюкози на 100 % ($P=0,003$). Але це не характерно для ферментативно-транспортного конвеєру, який забезпечує гідроліз 2,5 ммоль/л мальтози і транспорт М-глюкози, що при цьому утворюється ($71,63 \pm 5,13$ — для мальтози у присутності гліцилу проти $81,48 \pm 4,55$ — для мальтози за його відсутності). Треба зауважити, що транспорт М-глюкози в 1,75 рази перевищує транспорт вільної глюкози в присутності вільного гліцину ($P<0,001$), тобто для даної концентрації субстрату робота транспортної системи у складі ферментативно-транспортного конвеєру відбувається набагато ефективніше, ніж робота транспортної системи для вільного субстрату.

Таким чином, для цієї концентрації субстратів спостерігається різна реакція транспортної системи для вільної глюкози в присутності вільного гліцину і транспортної системи для М-глюкози (у складі ферментативно-транспортного конвеєру) в присутності гліцилу. Очевидно, в області концентрацій субстратів від 5 до 10 ммоль/л лежать тонкі механізми регуляції активності транспортних систем. Ці дані добре збігаються з показниками, які були отримані раніше для транспорту вільної глюкози в АПС з 5, 10, 20 і 40 ммоль/л її розчинів [7]. Дані для 5 і 10 ммоль/л розчинів глюкози практично збігалися з даними, отриманими в наших експериментах, а дані транспорту глюкози з її 20 ммоль/л розчину відповідали даним транспорту вільної глюкози з 10 ммоль/л розчину в наших експериментах. Транспорт вільної глюкози з її

40 ммоль/л розчину практично перебував на рівні її концентрації в інкубаційному середовищі, тобто мова йшла скоріше про пасивну дифузію [7]. Це дозволяє припустити наявність певної детермінованої пропускної спроможності апікальної мембрани ентероцита (в даних модельних умовах). Можливо, поріг її лежить близько 40 ммоль/л вільної глюкози (див. таблицю). Якщо зважити на те, що мальтоза є димером глюкози, то транспорт з її 2,5 ммоль/л розчину (що еквівалентно 5 ммоль/л вільної глюкози), який становить ($81,48 \pm 4,55$) ммоль/(л·мг), відповідає приблизно 40 ммоль/л її димерної форми, тоді можна припустити, що пропускна спроможність апікальної мембрани ентероцита, в свою чергу, зумовлена спроможністю її систем зв'язувати конкретну кількість молекул субстрату. Ймовірно, в області відносно високих концентрацій субстрату включення активної компоненти транспорту визначається енергетичною доцільністю в даних модельних умовах. Рівень моделювання є суттєвим у визначенні існування та прояву конкретних механізмів з огляду на те, що з наближенням умов експерименту до фізіологічних підвищується цілісність як самих механізмів, так і різних контурів їх регуляції, тому надзвичайно важливим є дослідження наявності певних механізмів в умовах, більш наближених до фізіологічних.

Висновки

1. Акумуляція вільної глюкози з її 10 ммоль/л розчину та М-глюкози еквівалентної концентрації практично збігається, а акумуляція вільної глюкози з її 5 ммоль/л розчину в 4 рази менша, ніж М-глюкози відповідної концентрації.

2. У присутності субстрату білкової природи відповідної концентрації і полімерності акумуляція вільної глюкози з її 10 ммоль/л розчину та М-глю-

кози відповідної концентрації вірогідно знижується на 30 %. Присутність вільного 5 ммоль/л гліцину стимулює роботу транспортної системи для еквівалентної вільної глюкози на 100 %, а присутність гліцилу-гліцину еквівалентної концентрації не впливає на роботу ферментативно-транспортного конвеєру, який забезпечує гідроліз еквівалентної мальтози та акумуляцію утвореної при цьому М-глюкози.

3. Наведені дані дозволяють припустити існування механізмів регуляції активності роботи систем транспорту вуглеводного субстрату залежно від його концентрації в інкубаційному середовищі та присутності субстратів білкової природи відповідної концентрації і полімерності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Тимофеева Н. М., Иезуитова Н. Н., Громова Л. В. Современные представления о всасывании моносахаридов, аминокислот и пептидов в тонкой кишке млекопитающих // Успехи физиол. наук. — 2000. — Т. 31, № 4. — С. 24-37.
2. Громова Л. В., Груздков Ал. А., Груздков А. А. Кинетические параметры гидролиза мальтозы и всасывания глюкозы в тонкой кишке крыс в хронических опытах // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. — 2002. — Т. 88, № 4. — С. 510-518.
3. Уголев А. М., Жигуре Д. Р., Нуркс Е. Е. Аккумулирующий препарат слизистой — новый метод исследования начальных этапов переноса веществ через кишечную стенку // Физиол. журн. СССР. — 1970. — Т. 56, № 11. — С. 1638-1641.
4. Scott T. A., Melvin E. H. The determination of hexoses with antrone // Analyt. Chem. — 1953. — Vol. 25. — P. 1656-1658.
5. Primer Biostatistics, USA, Copyright 1988, mc Crow-Hill inc.
6. Сторчило О. В., Напханюк В. К., Багирова Е. А. Транспорт глюкозы препаратами слизистой тонкой кишки крыс в присутствии растительных экстрактов // Таврич. мед.-биол. вестник. — 2004. — Т. 7, № 4. — С. 114-116.
7. Багирова Е. А. Тормозящее влияние природных и синтетических ароматических гетероциклических соединений на транспорт углеводов в препаратах тонкой кишки крыс: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. — Одесса, 1992. — 22 с.

УДК 553.6+678.762+616.341+675.043.8

О. В. Сторчило, В. К. Напханюк, О. А. Багірова

ОСОБЛИВОСТІ АКУМУЛЯЦІЇ ВУГЛЕВОДІВ РІЗНОГО СТУПЕНЯ ПОЛІМЕРНОСТІ ПРЕПАРАТАМИ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ТОНКОЇ КИШКИ ЩУРІВ

Виявлено концентраційно-залежну розбіжність акумуляції вільної глюкози і М-глюкози, яка утворилася внаслідок гідролізу мальтози відповідної концентрації: акумуляція вільної глюкози з її 10 ммоль/л розчину та М-глюкози еквівалентної концентрації майже збігаються, а акумуляція вільної глюкози з її 5 ммоль/л розчину в 4 рази менша, ніж М-глюкози відповідної концентрації. Присутність субстрату білкового походження відповідної концентрації зменшує акумуляцію як вільної 10 ммоль/л глюкози, так і М-глюкози відповідної концентрації на 30 %. Присутність вільного 5 ммоль/л гліцину стимулює роботу транспортної системи для вільної глюкози на 100 %, а присутність гліцил-гліцину відповідної концентрації не впливає на роботу ферментативно-транспортного конвеєра. Висловлюється припущення про існування механізмів регуляції активності роботи систем транспорту вуглеводного субстрату залежно від його концентрації в інкубаційному середовищі та присутності субстратів білкової природи відповідної концентрації і полімерності.

Ключові слова: акумуляція, глюкоза, мальтоза, механізм.

UDC 553.6+678.762+616.341+675.043.8

O. V. Storchilo, V. K. Napkhanyuk, O. A. Bagirova

ESSENTIALITY OF THE CARBOHYDRATES ACCUMULATION BY THE FRAGMENTS OF THE RATS' SMALL INTESTINE MUCOSA

It was detected the difference between the accumulation of the free glucose and M-glucose dependent on their concentration: accumulation of the free glucose from its 10 mmol/l and of the corresponding concentration M-glucose were approximately the same, and accumulation of the free glucose from its 5 mmol/l was 4 times less than accumulation of the corresponding concentration M-glucose. Presence of the protein nature corresponding concentration substrate decreased the accumulation both of the 10 mmol/l free glucose and M-glucose in 30% each. 5 mmol/l free glycine stimulated activity of the free glucose transport system by 100%, and dipeptide in the corresponding concentration didn't effect on the activity of the enzymatic transport system for the hydrolysis of maltose and transport of the produced M-glucose. It was supposed the existence of the mechanisms for the activity of the carbohydrate substrate transport systems regulation depend on the concentration of this substrate in the medium and on the presence of the protein nature corresponding concentration and polymerization substrates.

Key words: accumulation, glucose, maltose, mechanism.

УДК 612.825:616-092.9

Б. А. Насібуллін, проф.,
А. І. Гоженко, проф.

ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ КОРЕЛЯТОРІВ ГОМЕОСТАТИЧНОЇ СТАБІЛЬНОСТІ ФУНКЦІЙ СЕНСОМОТОРНОЇ КОРИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЩУРІВ

Одеський державний медичний університет

Проблема організму та зовнішнього середовища, точніше організму у навколишньому середовищі, вже давно привертає увагу дослідників. Майже 125 років тому Клод Бернар сформулював поняття життя як конфлікту між головними силами організму та впливом зовнішнього середовища. Цей конфлікт розв'язується за допомогою феноменів двох типів: синтезу або розпаду. Далі Клод Бернар стверджував, що стійке співвідношення цих двох феноменів у певних умовах середовища може закріплюватися та передаватися наступним поколінням. Сьогодні ми називаємо це генетичним призна-

ченням катаболічних і синтетичних процесів.

Визначаючи форми життя: латентну (без зовнішніх проявів); осцилювальну (залежну від зовнішнього середовища); постійну (існуючу навіть при різних змінах навколишнього середовища), Клод Бернар приходив до висновку, що постійне життя можливе тільки за умов створення організмом свого особливого внутрішнього середовища. Під внутрішнім середовищем він розумів рідину організму, яка обмиває елементи тканин (лімфа, плазма, міжклітинна рідина). Постійність компонентів рідини підтримується за рахунок склад-

них фізіологічних механізмів [2; 4].

У подальшому В. Кеннон (1929), вивчаючи фізіологічні процеси, встановив, що коливання фізіологічних констант в організмі під зовнішніми впливами відбувається в досить вузьких межах, що пов'язано з автоматичним саморегулюванням, яке забезпечує «рівноважність» в нових умовах фізіологічних реакцій; цей феномен був названий «гомеостазом» [2].

Сьогодні гомеостазом називають еволюційно відпрацьовані та генетично закріплені адаптаційні можливості організму до повсякденних умов

навколишнього середовища. Ці можливості спрямовані на підтримку рівня стаціонарного стану, координацію процесів, що сприяють обмеженню та усуненню дії шкідливих факторів, або збереження оптимальних взаємовідношень організму і зовнішнього середовища в нових умовах.

З моменту оприлюднення теорії гомеостазу дослідження з цієї проблеми концентрувалися навколо фізіологічних механізмів регуляції вітальних функцій та підтримки констант рідини організму. Особливо великий вклад зробили у 60–80-х рр. школи В. П. Казначеева і П. Д. Горизонтова [2; 4; 5]. У монографіях Д. С. Саркісова (1977–1987) [5; 7; 9] звернуто увагу дослідників на структурну одиницю організму — клітину та її механізми, які підтримують стаціонарність внутрішнього середовища. Вперше автором було визначено, що популяція клітин не є одноманітним та незмінним утворенням, навколо якого розгортаються фізіологічні реакції та процеси, а сама виступає активним учасником реакцій, який за рахунок зворотного зв'язку впливає на перебіг фізіологічних процесів адаптації до змінних умов середовища.

Однак у доступній літературі нами не виявлено даних про участь популяції клітин як самостійного учасника в здійсненні гомеостатичного процесу.

Мета роботи: вивчити поведінку нейронів сенсомоторної кори мозку (СМК) щурів як самостійної гетерогенної структури, яка бере участь у процесі взаємодії з повсякденним навколишнім середовищем або помірними несприятливими факторами цього середовища.

Матеріалом цього дослідження послужили дані, отримані в процесі експериментів у 1985–2000 рр. Досліджено всього 1240 білих безпородних щурів-самців масою 180–200 г.

На щурів впливали фізичними факторами: низькочастотна вібрація — 300 тварин; гіпокінезія — 200 тварин; депривація геомагнітного поля — 300 тварин; хімічними факторами: алкоголізація — 100 тварин. Тривалість впливу була різною при вивченні різних факторів. Крім того, впродовж 1 року оцінювали зміни в популяції нейронів СМК щурів, які перебували в звичайних умовах віварію, — 340 тварин.

На гістологічних препаратах СМК мозку щурів методом морфометрії визначали вміст у популяції нейронів нормохромних, гіпохромних та гіперхромних нейронів. Результати морфометричних досліджень об'єднували у таблиці, які потім аналізували.

Насамперед слід зауважити, що гістологічна та ультраструктурна класифікація нейронів здійснювалася згідно з роботами А. С. Ступіної; Є. В. Гельфанд, Ю. М. Квітницького-Рижова, Д. С. Саркісова та Н. Н. Боголепова [1; 3; 5–8; 10].

Нормохромні нейрони — клітини, розміри тіла яких не перевищують загальноприйнятої норми, край клітини чіткий, ядро світле, розташоване в центрі, у середині його — ядерце; хроматин дифузно розподілений по ядру, хроматофільні гранули добре забарвлені, рівномірно розташовані у цитоплазмі.

У гіпохромних нейронів розміри тіла візуально збільшені, край чіткий, але не завжди, ядро слабо забарвлене, ядерце мінливих розмірів, хроматофільні гранули малі, розташовані нерівномірно, кількість їх різко зменшена.

Гіперхромні нейрони — розміри тіла звичайні, край чіткий, ядро та цитоплазма інтенсивно забарвлені.

При ультраструктурних дослідженнях нормохромному нейрону відповідає нейрон з чітко окресленою цитолемою тришарової структури. Цито-

плазма помірної щільності, з великою кількістю різноманітних мітохондрій. Полісоми численні, розподілені рівномірно, але мають тропність до каналів ГЕР. Цистерни апарату Гольджі плоскі, їх небагато, трапляються лізосоми. Ядро має оболонку двоконтурну, іноді з інвагінатами. Хроматин дрібнозернистий, розподілений у ядрі дифузно.

Гіпохромному нейрону відповідає, за даними ультраструктурного дослідження, клітина округлої форми, цитолема в деяких місцях нечітка, електронна щільність цитоплазми різко знижена; кількість мітохондрій зменшена, вони найчастіше набряклі, бліді, частина їх зруйнована. Кількість полісом знижена, вони розташовані здебільшого навколо каналів ГЕР. Контури ядра нечіткі, поверхня його гладка, хроматин розташований ближче до поверхні.

Гіперхромному нейрону, за даними ультраструктурного дослідження, відповідає клітина зменшених розмірів, з кулистими контурами. Електронна щільність цитоплазми підвищена. Збільшені кількість і щільність розподілу мітохондрій та полісом. Цистерни апарату Гольджі та ГЕР розширені. Край ядра нерівний, дрібнозернистий хроматин розподіляється по ядру рівномірно, щільність його розподілу підвищена.

Згідно з сучасною точкою зору, яка сформульована вищезгаданими авторами, нормохромні нейрони вважаються клітинами із звичайною (помірною) функціональною активністю; гіпохромні нейрони — клітини з підвищеною (виснаженою) функціональною активністю; а гіперхромні нейрони — клітини, які перебувають у стані підвищеної внутрішньоклітинної регенераторної активності.

Результати наших досліджень продемонстрували, що в СМК мозку щурів, які перебу-

вали у звичайних умовах віварію, кількість нейронів основних структурно-функціональних типів була такою (табл. 1).

Згідно з даними табл. 1, переважну більшість нейронів становили нормохромні клітини, тобто нейрони з помірною функціональною активністю, найменше було клітин з активною регенераторною активністю. Крім того, спостерігалися сезонні коливання кількості нейронів різних типів. Найбільш стабільним був вміст нейронів з ознаками виснажливої активності. Найбільш змінним був вміст нейронів з активними регенераторними механізмами. Можливо, сезонні зміни в навколишньому середовищі потребують меншої функціональної активності, що дозволяє зберігати більшу кількість нейронів у стані регенераторної активності. При цьому яких-небудь додаткових навантажень не спостерігається, про що свідчить стабільна кількість гіпохромних нейронів.

Визначивши наявність сезонного коливання вмісту нейронів основних структурно-функціональних типів, автори цієї роботи вирішили простежити можливість динаміки цих показників протягом більш короткого терміну — одного

місяця. Результати досліджень відображено в табл. 2.

Як продемонстровано в табл. 2, впродовж місяця спостерігається коливання відносного вмісту нейронів основних структурно-функціональних типів. Ці коливання відбуваються в досить вузьких межах.

Суть цих коливань полягає у підвищенні функціональної активності системи в останній декаді місяця та зниженні репаративних можливостей її в той же термін. Оскільки коливання відбуваються в досить жорстких межах, слід вважати, що структурно-функціональна система зберігає достатню стабільність.

Оцінку впливу фізичних факторів нами почато з вивчення дії низькочастотної вібрації (НЧВ). Загальний (30 діб) вплив НЧВ (частота — 8 Гц; амплітуда 1 мм; рівень — 95 Дб) спричинив зміни у співвідношенні нейронів основних структурно-функціональних типів у СМК мозку щурів. Результати досліджень цієї серії наведено в табл. 3.

Як можна помітити в табл. 3, зміна співвідношень зумовлена зниженням кількості нормохромних нейронів, збільшенням кількості гіпохромних і, особливо, гіперхромних клі-

тин. Найбільш інтенсивно ці зміни відбувалися у перший тиждень експерименту. В подальшому кількість нормохромних нейронів виявляла тенденцію до нормалізації, але вміст гіпохромних нейронів залишався високим.

Таким чином, нейрональна популяція у відповідь на різку зміну умов навколишнього середовища реагує прискоренням регенераторних процесів (збільшення кількості гіперхромних нейронів), а для збереження звичайної функціональної активності система змушена підвищувати кількість клітин зі збільшеною (виснажливою) активністю. Тривале (протягом тижнів) існування змінених умов середовища дозволяє повернутися до звичайного рівня функціонування систем репарації за умови збереження нового співвідношення нейронів зі звичайною та виснажливою активністю. При цьому зберігаються також місячні біоритмологічні впливи.

Утримання щурів в умовах гіпокінезії (клітини-пенали об'ємом не більше 400 см³) супроводжувалося змінами вмісту нейронів основних структурно-функціональних типів у СМК мозку. Результати досліджень подано у табл. 4.

Таблиця 1
Вміст нейронів основних структурно-функціональних типів у СМК щурів у різні пори року, %

Пора року	Тип нейронів		
	Нормохромні	Гіпохромні	Гіперхромні
Квітень-вересень	67,46	23,63	8,91
Жовтень-березень	59,7	21,6	18,7

Таблиця 2
Динаміка відносної кількості нейронів основних структурно-функціональних типів у СМК мозку щурів протягом місяця, %

Тип нейронів	Тривалість впливу, діб		
	I декада	II декада	III декада
Нормохромні	69,2	71,4	68,5
Гіпохромні	21,1	19,2	24,5
Гіперхромні	9,7	9,4	7,0

Таблиця 3
Динаміка відносного вмісту нейронів основних структурно-функціональних типів при дії НЧВ, %

Тип нейронів	Контроль	Тривалість впливу, діб				
		1	7	14	21	30
Нормохромні	67,46	58,35	40,3	45,05	46,5	56,4
Гіпохромні	23,63	14,0	23,8	32,3	32,0	28,5
Гіперхромні	8,91	27,65	35,9	22,65	21,5	15,0

Таблиця 4
Динаміка вмісту нейронів основних структурно-функціональних типів у СМК щурів, які утримувались в умовах гіпокінезії, %

Тип нейронів	Контроль	Тривалість впливу, діб				
		1	7	14	21	30
Нормохромні	67,46	50,7	55,7	59,0	59,9	55,0
Гіпохромні	23,63	35,5	24,3	22,6	21,9	22,0
Гіперхромні	8,91	13,8	20,0	18,4	18,2	33,0

Таблиця 5

Динаміка вмісту нейронів основних типів у СМК мозку щурів при депривації геомагнітного поля, %

Тип нейронів	Контроль	Термін, діб				
		10	30	45	75	100
Нормохромні	67,46	19,8	20,0	38,1	22,9	26,3
Гіпохромні	23,63	61,4	40,0	57,8	46,8	52,4
Гіперхромні	8,9	18,8	40,0	4,1	30,3	21,3

Таблиця 6

Динаміка вмісту нейронів основних типів в умовах алкоголізації, %

Тип нейронів	Контроль	Термін, діб		
		10	21	30
Нормохромні	67,46	67,6	79,8	85,1
Гіпохромні	23,63	24,8	9,8	13,8
Гіперхромні	8,91	7,52	10,4	1,1

Отже, перша реакція популяції нейронів у СМК на стресовий фактор (гіпокінезію) полягала у значному збільшенні кількості нейронів з підвищеною (виснажливою) активністю. Подальше збереження змінених умов середовища супроводжується підвищенням репаративної активності системи та тенденцією до нормалізації кількості нормохромних нейронів. При цьому, як і при впливі НЧВ, зберігаються місячні біоритмологічні впливи. Таким чином, різка зміна умов середовища спричинює у системі перерозподіл нейронів за субпопуляціями основних типів. Цей перерозподіл відбувається у бік посилення регенераторних процесів при збереженні рівня функціональної активності всієї системи за рахунок розмірів субпопуляції клітин з підвищеною функціональною активністю.

Депривацію геомагнітного поля (ГМП) як ще один фізичний фактор середовища створювали за допомогою утримання щурів у клітках, екранованих пармалоєм, що не тільки змінює умови середовища, але й усуває вплив природного водія біоритмів.

Результати цієї серії досліджень продемонстрували зміну співвідношення вмісту нейронів основних структурно-функціональних типів (табл. 5).

Зміни у популяції нейронів при депривації ГМП були подібні до тих, які спостерігалися в інших групах експерименту. Перш за все значно підвищувався вміст нейронів з посиленою

репаративною активністю. По-друге, різко збільшувалася субпопуляція нейронів з ознаками виснажливої активності. Крім того, поведінка кожної з субпопуляцій була індивідуальною, безсистемною і мала випадковий характер, що зумовлено зменшенням впливу одного з природних водіїв біоритмів. Слід також зауважити, що коливання кількості нейронів з підвищеною функціональною активністю корелювало зі зміною вмісту нейронів з помірною функціональною активністю. Мабуть, спостерігається прагнення системи підтримувати оптимальний рівень активності в нових умовах середовища.

Для перевірки можливості впливу змін внутрішнього середовища на структурно-функціональний стан системи нами проведено морфологічні дослідження щурів у динаміці їх алкоголізації (табл. 6). Зміни внутрішнього середовища, пов'язані з патогенною дією алкоголю, визначалися перш за все значним зниженням репаративних можливостей системи, про що свідчить зменшення кількості нейронів гіперхромного типу.

Тим же часом знижується кількість нейронів з виснаженою функціональною активністю. Однак необхідність підтримки функціональних можливостей системи на оптимальному рівні зберігається. Це змушує систему збільшувати розміри субпопуляції нейронів з помірною функціональною активністю. Таким

чином, в умовах зміни внутрішнього середовища система стабілізується не за рахунок якісних, а тільки кількісних змін.

Таким чином, отримані результати свідчать про те, що нейрональний пул СМК мозку щурів як функціональна система є неоднорідним об'єднанням клітин зі структурними проявами різного рівня функціональної активності. Така неоднорідність дозволяє системі чутливо реагувати на різні збурення. Про це свідчать невеликі коливання відносного вмісту нейронів окремих типів протягом сезонних і місячних змін зовнішнього середовища. Можливо, це зумовлено тим, що нейрони з ознаками різної функціональної активності мають високу чутливість до інформаційних і регуляторних сигналів.

Значні зміни у зовнішньому середовищі супроводжуються суттєвими коливаннями кількості нейронів різних типів. Загальним для збурення зовнішнього середовища було, незалежно від характеру впливу, посилення регенераторної активності системи (збільшення кількості гіперхромних нейронів) і зростання частки нейронів з підвищеною (виснажливою) функціональною активністю. Оскільки ця перебудова спостерігається на початку зміни середовища, можливо, вона є самостійною реакцією нейронального пулу на збурення, а по-друге, координована зміна діяльності органів і систем у цей період стабілізує внутрішній стан організму, що

дозволяє системі наближати співвідношення нейронів до вихідного рівня.

Зміна внутрішнього середовища (алкоголізація) викликає зміни структурно-функціональної організації СМК, які відрізнялися від тих, що спостерігалися при зовнішніх впливах. Ці відмінності полягали у зменшенні регенераторної активності системи та значному поширенні субпопуляції клітин помірної функціональної активності. Внаслідок цього утворювався дисбаланс структурно-функціональної організації СМК, а це вже не дозволяло наближитися до вихідного співвідношення нейронів, навіть в умовах скоординованої перебудови діяльності організму.

Слід відмітити, що нейрональний пул СМК як функціональна система реагує на зов-

нішні та внутрішні збурення самостійно, суть цієї реакції у збереженні функціональної стабільності системи. Таким чином, зміни нейронального пулу СМК, спрямовані на забезпечення адаптаційних реакцій ЦНС, слід розглядати як важливий елемент, який підтримує гомеостаз організму у мінливому зовнішньому середовищі.

ЛІТЕРАТУРА

1. Боголепов Н. Н. Ультраструктура мозга при гипоксии. — М.: Медицина, 1979. — 311 с.
2. Горизонтов П. Д. Гомеостаз. — М.: Медицина, 1976. — 257 с.
3. Ерохина Л. Г., Гельфанд В. Б. Болезни нервной системы. — М., 1975. — 404 с.
4. Казначеев В. П., Субботин М. Я. Этюды к теории общей патологии. — М.: Медицина, 1971. — 189 с.

5. Казначеев В. П. Биосистема и адаптация. — Новосибирск, 1973. — 204 с.

6. Квитницкий-Рыжов Ю. М., Квитницкая-Рыжова Т. Ю. Современные представления о «темных» клетках головного мозга человека и животных // Цитология. — 1981. — № 2. — С. 116-128.

7. Саркисов Д. К. Очерки по структурным основам гомеостаза. — М.: Медицина, 1977. — 352 с.

8. Саркисов С. А. Структурные основы для деятельности мозга. — М.: Медицина, 1980. — 293 с.

9. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций / Под ред. Д. С. Саркисова. — М.: Медицина, 1987. — 441 с.

10. Возрастные особенности ультраструктуры различных клеток при острой гипоксии / А. С. Ступина, Т. Ю. Квитницкая-Рыжова, Н. А. Межиборская и др. // Архив анатом., гист., эмбр. — 1989. — Т. 97, № 12. — С. 25-31.

УДК 612.825:616-092.9

Б. А. Насібуллін, А. І. Гоженко

ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ КОРЕЛЯТОРІВ ГОМЕОСТАТИЧНОЇ СТАБІЛЬНОСТІ ФУНКЦІЙ СЕНСОМОТОРНОЇ КОРИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЩУРІВ

Авторами вивчено поведінку нейронального пулу сенсомоторної кори мозку 124 щурів (білих безпородних самців) у звичайних умовах виварію і при дії зовнішніх збурювань й змін внутрішнього середовища організму. Встановлено, що нейрональний пул формує функціональну систему, яка являє собою певне співвідношення клітин зі структурними проявами різної функціональної активності. У звичайних умовах це співвідношення трохи змінюється залежно від сезону або дня місяця. При зовнішніх збурюваннях співвідношення нейронів змінюється у бік збільшення субпопуляцій клітин з вираженою репаративною активністю та виснажливою активацією. У разі зміни внутрішнього середовища організму спостерігається збільшення субпопуляції клітин з ознаками виснажливої активності та зменшення кількості клітин з ознаками посиленої регенерації. Автори роблять висновок, що нейронний пул, змінюючи свою організацію, як функціональна система зберігає оптимальний рівень активності, одночасно підсилюючи свої регенераторні можливості, що забезпечує можливість тривалого функціонування.

Ключові слова: нейрони, пул, сенсомоторна кора, мозок, регенераторні можливості.

UDC 612.825:616-092.9

B. A. Nasibullin, A. I. Gozhenko

FEATURES OF STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CORRELATORS OF HOMEOSTATIC STABILITY FUNCTIONS OF THE RATS SENSORIMOTOR CEREBRAL CORTEX

Authors have studied the behaviour of neuronal pool of sensorimotor cerebral cortex of 124 rats (white, not thoroughbred males) in usual conditions of vivarium and under effect of external disturbances and changes of internal medium of organism.

It has established, that neuronal pool forms the functional system, which represent the definite correlation of cells with structural manifestation of different functional activity. In usual conditions this correlation some change according to season or a day of month. The correlation of neurons deviates to increase of the cells subpopulation with expressed reparation activity and exhaustion activation under external disturbances. In case of changes of internal medium of the organism, there are increase in subpopulation of the cells with signs of wasted activity and decrease in the number of the cells with signs of intensified regeneration. Authors comes to the conclusion that neuronal pool as changing its organization is preserving the optimum standard of activity as functional system, at the same time is intensifying its regenerative possibilities that gives an opportunity for a long-term functioning.

Key words: neurons, sensorimotor cerebral cortex, regenerative possibilities.

І. М. Моїсєєв¹, *д-р мед. наук., проф.*,
 А. П. Левицький², *чл.-кор. УААН, д-р біол. наук., проф.*,
 О. Л. Холодкова¹, *канд. мед. наук, доц.*,
 А. Б. Македон²,
 Д. М. Пихтєєв¹

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ЕНДО- І МІОМЕТРІЯ ЩУРІВ ПІСЛЯ ОВАРІОЕКТОМІЇ ТА ВВЕДЕННЯ ЕКСО

¹Одеський державний медичний університет

²Інститут стоматології АМН України

Останнім часом біофлавоноїди (БФ) стали об'єктом пильної уваги як своєрідні регулятори фізіологічних функцій [1; 2]. Серед БФ найбільший інтерес викликають ізофлавонони, які мають естрогенний, антиоксидантний, остеогенний, протизапальний і адаптогенний ефекти [3–7]. Препарат ізофлавононів, що його отримано з бобів сої (ЕКСО), був розроблений у результаті спільних досліджень Інституту стоматології та НВА «Одеська біотехнологія» [8]. Він набув свого практичного застосування для лікування та профілактики деяких захворювань [9–11]. Однак механізм лікувально-профілактичної дії препарату ЕКСО залишається значною мірою нерозкритим. Тому метою нашого дослідження стало вивчення за допомогою морфологічних методів стану клітин ендо- і міометрія щурів після проведення оваріоектомії та введення препарату ЕКСО.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведені на трьох групах білих щурів масою 200 г. Група I складалася з інтактних тварин; II і III — зазнали операції двобічної оваріоектомії. Тваринам III групи, починаючи з другого дня, впродовж 30 діб щодня вводили ЕКСО дозою 300 мг/кг. Після закінчення дослідів у щурів витягали матку, фіксували у формаліні, занурювали в парафін, готували зрізи та за-

барвлювали їх гематоксилином і еозином та пікрофуксином за ван Гізоном [12]. Нуклеїнові кислоти (НК) виявляли гістохімічно за Ейнарсеном [13]. У зрізах визначали середню товщину стінки матки з використанням шкали окулярного мікрометра при збільшенні 7x8. Покривний епітелій та епітелій залоз ендометрія вивчали стереометрично за допомогою окулярної тест-системи при збільшенні 20x90 [14]. Загальний об'єм клітин визначали за середньою кількістю крапок, сумісних із зображенням останніх. Після підрахунку загальної кількості клітин на площі, лімітованій тест-системою, обчислювали середній об'єм епітеліоцита, його цитоплазми та ядра. За допомогою малювального апарата забарвлювали профілі поперечного перетину міоцитів при збільшенні 15x40, потім на малюнок накладали тест-систему з прозорого матеріалу і виявляли площу профілю перетину міоцита та його ядра. Результати вимірювань обраховували в умовних одиницях. Підрахунок кількості мітозів проводили в клітинах покривного епітелію. Мітотичний індекс (МІ) обчислювали, виходячи з загальної кількості підрахованих клітин, а його величину виражали в проміле.

Результати дослідження та їх обговорення

У щурів інтактної групи матка була побудована за звичайним типом. Ендометрій

складався з епітелію циліндричної форми з війчастими та секреторними клітинами і строми. Окремі епітеліальні клітини поділялися мітотично. Ядра епітеліоцитів характеризувалися вертикальною орієнтацією і добре вираженим рисунком хроматину, траплялися також клітини з щільними ядрами. Строма ендометрія складалася з дрібних веретеноподібних сполучнотканинних клітин. Залози ендометрія мали трубчасту форму і склалися з циліндричного епітелію. Гістохімічне дослідження показало, що нуклеїнові кислоти виявляються в ядрах, ядерцях та цитоплазмі покривних епітеліоцитів, залозистих та стромальних клітинах. Міометрій складався з міоцитів, що мають звичну форму і будову.

У групі щурів після оваріоектомії середня товщина стінки матки зменшилася на 18 %, $P < 0,01$ (рисунк, 1, а). В покривному епітелії ендометрія спостерігалися порушення структури у вигляді атипового розташування клітин, зменшення їх висоти і поліморфізму ядер. Форма клітин варіювала від низькоциліндричної до кубічної, ядра були порівняно щільними, деякі підлягали пікнозу. Разом з тим, частина епітеліоцитів зберігала форму й ознаки будови таких, як у ендометрії інтактних щурів. Клітини, що поділялися шляхом мітозу, траплялися дуже рідко. Меншим майже втричі став МІ (табл. 1). Гістохімічно, навіть

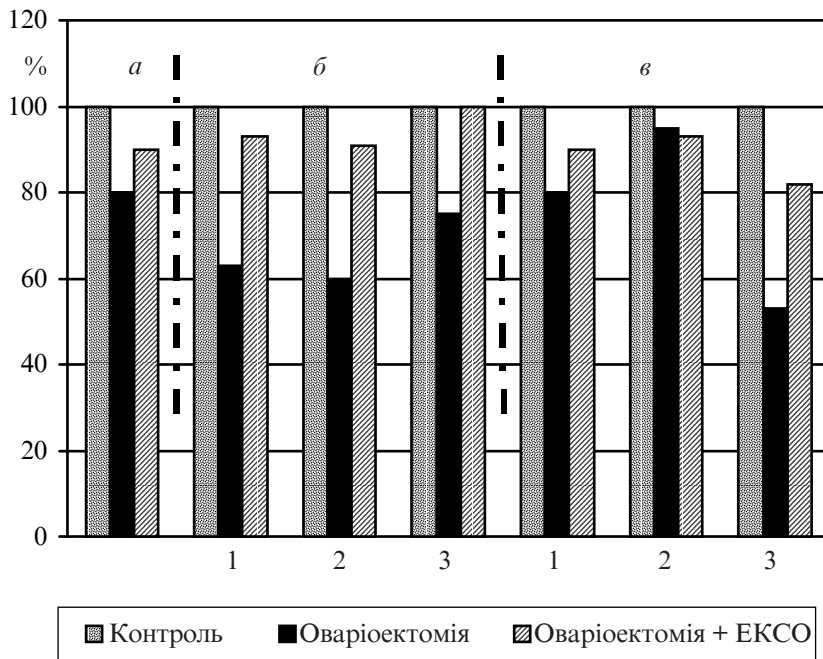


Рисунок. Зміни кількісних показників у структурі стінки матки щурів: *a* — товщина стінки матки; *б* — середня площа профілю поперечного перерізу міоцитів міометрія; *в* — середня площа профілю поперечного перерізу міоцитів ендометрія; 1 — клітина; 2 — цитоплазма; 3 — ядро; * — відмінності вірогідні порівняно з контролем

Таблиця 1

Мітотичний індекс і зміни диференціації клітин покривного епітелію ендометрія щурів, $M \pm m$

Група щурів	Мітотичний індекс, %	Порівняно з контролем		Рівень диференціації клітин, (співвідношення ядро/цитоплазма)	Порівняно з контролем, %
		%	P		
1. Інтактні щури	9,80±1,83	100	—	0,47	100
2. Оваріоектомія	3,40±1,06	35	<0,01	0,26	55
3. Оваріоектомія+ ЕКСО	4,50±1,25	46	<0,05 1-3 >0,05 2-3	0,41	87

Таблиця 2

Морфометричні дослідження клітин епітелію залоз ендометрія щурів, $M \pm m$

Група щурів	Досліджена структура	Середня площа, ум. од.	Порівняно з контролем	
			%	P
1. Інтактні щури	Клітина	7,9 ±0,5	100	—
	Цитоплазма	4,60±0,38	100	—
	Ядро	3,3±0,3	100	—
2. Оваріоектомія	Клітина	7,10±0,47	90	>0,05
	Цитоплазма	4,60±0,38	100	>0,05
	Ядро	2,50±0,28	76	<0,05
3. Оваріоектомія +ЕКСО	Клітина	8,21±0,50	104	>0,05
	Цитоплазма	5,24±0,40	114	>0,05
	Ядро	2,97±0,27	90	>0,05

при візуальному дослідженні, чітко простежувалися тенденції послаблення забарвлення НК і зміни їх топографії в цитоплазмі покривних епітеліоцитів (рисунок, 2 і 3). Весь комплекс згаданих ознак свідчить про атрофічні зміни епітелію. Залози характеризувалися ознаками сплюснення клітин і ущільнення ядер, частина ядер пікнотично змінена. Проте, разом з описаними, траплялися залози, клітини яких брали участь у секретії (містили світлі ядра і вакуолі в цитоплазмі). Поділу клітин шляхом мітозу майже не спостерігалося. Строма ендометрія була набряклою, клітини в ній характеризувалися щільними подовженими ядрами (рисунок, 3, *a*). В результаті морфометричного аналізу з'ясувалося, що середній об'єм клітин покривного епітелію ендометрія став меншим на 19 %, $P < 0,001$, а їхніх ядер — на 47 %, $P < 0,001$ (рисунок, 1, *в*). Ядерно-цитоплазматичне співвідношення (Я/Ц), що відображує зміни рівня диференціації клітин, зменшилося на 45 % (див. табл. 1). У залозистому епітелії рівні згаданих параметрів клітин були подібні до таких у покривного епітелію, але вірогідно відрізнялися тільки показники ядерного об'єму (табл. 2). Значення середньої площі профілю поперечного перерізу міоцитів міометрія, їхньої цитоплазми та ядра зменшилися на 37, 40 та 25 % відповідно, $P < 0,001$ (рисунок, 1, *б*).

Результати кореляційного аналізу показали відсутність значущого кореляційного зв'язку між товщиною стінки матки і площею поперечного перерізу міоцитів ($r = +0,62$ при $P > 0,05$). У той самий час у контрольній групі показник $r = +0,82$, а значення $P > 0,001$.

У групі щурів, що отримували ЕКСО, середня товщина стінки матки збільшилася і наблизилася до рівня контролю. Покривний епітелій ендометрія характеризувався більш стро-

катою морфологічною картиною порівняно з II групою щурів. У ньому, разом з осередками циліндричних клітин, виявлялися в значній кількості епітеліоцити високої циліндричної форми з подовженими щільними й округлими світлими ядрами. Клітини зі світлими ядрами забарвлювалися менш базофільно, іноді містили вакуолі. В деяких ділянках епітелій перетворився на багатошаровий. Описані зміни покривного епітелію свідчать, скоріше за все, про багатогранну функціональну діяльність його клітин. Рееструвалося також збільшення вмісту НК у цитоплазмі епітеліоцитів вищезгаданої групи щурів. Залози ендометрія склалися переважно з високого циліндричного епітелію, в деяких ділянках — багатошарового. Мітозів, як і в покривному епітелії, було порівняно мало. Строма ендометрія виглядала менш компактною порівняно з такою в щурів, які не отримували ЕКСО. Морфометрія показала, що об'ємні величини клітин покривного епітелію та їх структурних частин вірогідно не відрізнялися від відповідних величин контрольної групи щурів. Показник відношення Я/Ц наблизився до рівня контролю. Значення МІ було практично на рівні такого, як у щурів після оваріоектомії, — 4, 5 %. Нормалізація цитологічних показників спостерігалася і в клітинах залоз (див. табл. 2). Показники середньої площі поперечного перерізу міоцитів і їх структурних складових практично нормалізувалися. Як і в контрольній групі щурів, виявився значущий кореляційний зв'язок між товщиною стінки матки і розмірами міоцитів ($r = +0,76$ при $P < 0,05$).

Проведені дослідження показали, що після оваріоектомії виникали атрофічні процеси в тканинах ендо- і міометрія, що призводило до стоншення стінки матки. Атрофія тканин ендометрія супроводжувалася

компактизацією строми, сплюсненням покривного епітелію, зміною рівня диференціювання та вмісту НК у цитоплазмі клітин. Близькими до описаних були і зміни в клітинах залоз. Перераховані ознаки в поєднанні з істотним зменшенням клітин, що поділяються шляхом мітозу, й атрофічними зрушеннями міоцитів міометрія є частиною комплексу морфологічних порушень органів репродуктивної системи, що виникають за умов оваріоектомії в експерименті та клініці [15–17].

У групі щурів, що отримували ЕКСО, товщина стінки матки вірогідно не відрізнялася від контрольного значення. Мікроскопічна будова і досліджені морфометричні показники структур ендометрія та міометрія відповідали таким у щурів контрольної групи. Покривні епітеліоцити і клітини залоз ендометрія характеризувалися нормальними розмірами, показником диференціації та вмістом в них НК. Препарат не мав значущого впливу на мітотичний поділ клітин ендометрія. Розміри міоцитів відповідали рівню таких у контрольній групі і, як наслідок, кореляційний зв'язок між розмірами останніх і товщиною стінки матки в цій групі щурів залишався значущим.

Таким чином, у наших дослідженнях встановлено, що ЕКСО має суттєву протекторну дію на тканини ендо- і міометрія щурів, запобігаючи атрофічним змінам клітин. Разом із тим, враховуючи результати морфометрії, вважаємо за необхідне наголосити, що ознак гіпертрофії та гіперплазії клітин ендометрія — ускладнень, супровідних замісній терапії естрогенами [17], не спостерігалася, що свідчить про м'яку естрогеноподобну дію ЕКСО.

Висновки

1. Введення ЕКСО в умовах оваріоектомії запобігає розвитку атрофічних змін у тка-

нинах ендо- і міометрія за рахунок м'якої естрогеноподібної дії.

2. Фітоестрогени ЕКСО не спричиняють у тканинах матки щурів, що зазнали оваріоектомії, гіпертрофічних та гіперпластичних змін і можуть розглядатися як ефективний засіб замісної гормонотерапії при видаленні яєчників.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Левицький А. П.* Биофлавоноиды как регуляторы физиологических функций // *Вісн. стоматології.* — 2001. — № 1. — С. 71-76.
2. *Левицький А. П.* Биофлавоноиды как модуляторы эстрогенной и остеогенной активности // *Вісн. фармакології та фармації.* — 2004. — № 2. — С. 2.
3. *Левицький А. П., Макаренко О. А., Сукманский О. И.* Фитоэстрогены (биохимия, фармакология, применение в медицине). — Одесса, 2002. — 95 с.
4. *Антиоксидантные* характеристики соевых изофлавонов / Л. Н. Россаханова, О. А. Макаренко, А. П. Левицкий, Н. Ю. Лерфина // *Вісн. морської медицини.* — 2002. — № 4. — С. 42-48.
5. *Макаренко О. А., Левицький А. П., Россаханова Л. Н.* Временная и дозозависимая индукция изменений минерального обмена в организме крыс, получавших соевые изофлавоны // *Пробл. остеології.* — 2003. — Т. 6, № 4. — С. 33-36.
6. *Влияние* соевых изофлавонов на протеолитическую активность слизистой оболочки полости рта крыс после оваріоектомии / А. Б. Македон, В. Н. Почтарь, В. Я. Скиба, А. П. Левицкий // *Вісн. стоматології.* — 2003. — № 1. — С. 9-12.
7. *Вплив* біологічно активних добавок (лецитин, віталонг, ЕКСО та СБЖЗ) на рівень здоров'я робітничих швейного підприємства / О. І. Сукманський, А. П. Левицький, Л. І. Гридіна та ін. // *Клін. та експер. патологія.* — 2004. — Т. III, № 2, ч. 1. — С. 217-218.
8. *Спосіб* одержання біологічно активного засобу і біологічно активний засіб ЕКСО, який має остеотропну активність / А. П. Левицький, О. А. Макаренко, О. В. Деньга, Ю. Г. Чумакова // Патент України № 58471 МКИ А 61К 35-78, А61 Р 19/00, 1/02. 15.08.2003. По заяв. № 2000020574 от 02.02.2000. Опубл. Биол. № 8.
9. *Спосіб* лікування уродинамічних порушень у жінок в постмено-

паузальному періоді / Ф. І. Костєв, А. П. Левицький, Ю. М. Дехтяр, Д. А. Мальярчук // Деклар. патент України. № 41756АМКІ7А61 К35/78. 17.09.2001. Заяв. ОДМУ 15.03.2001. Опубл. 17.09.2001. Бюл. № 8.

10. *Применение* препаратів фітоестрогенів для лікування захворювань слизової оболонки порожнини рота при гіпоестрогенних станах у жінок / А. Б. Македон, В. Н. Почтарь, В. Я. Скиба, А. П. Левицький // Вісн. стоматології. — 2004. — № 3. — С. 22-26.

11. *Воскресенская Е. О.* Влияние пищевой добавки ЕКСО (изофлавоноидов) на половое созревание жен-

ского организма. Клинико-экспериментальное исследование // Растительные адаптогены: Сб. науч. трудов Одес. отд. УБО. — Одесса: Астропринт, 2000. — 52 с.

12. *Меркулов Г. А.* Курс патологической техники. — Л., 1969. — 423 с.

13. *Пирс Э.* Гистохимия. — М.: ИЛ, 1962. — 962 с.

14. *Автандилов Г. Г.* Медицинская морфометрия: Руководство. — М.: Медицина, 1990. — 384 с.

15. *Шаповал И. В., Поскребышева Е. А., Курило Л. Ф.* Особенности ультраструктурной организации клеток

покровного эпителия матки овариоэктомизированных крыс при введении эстрогениндуцированной РНК // Арх. анат., гистол. и эмбриологии. — 1978. — № 2. — С. 74-78.

16. *Косей Н. В., Борис О. М., Кваша Т.* Особливості трофічних змін слизової оболонки вагіни у жінок з природною та хірургічною менопаузою // Педіатр., акуш. та гінекологія. — 2002. — № 2. — С. 93-98.

17. *Сметник З. П., Тумилович Л. Г.* Неоперативная гинекология: Рук. для врачей. — М.: Мед. информационное агентство, 1998. — 592 с.

UDK 618.141+618.11-089.87+615.322:616-092.4

I. M. Moisyeyev, A. P. Levitsky, O. L. Kholodkova, A. B. Makedon, D. M. Pykhtyeyev

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ЕНДО- І МІОМЕТРІЯ ЩУРІВ ПІСЛЯ ОВАРІОЕКТОМІЇ ТА ВВЕДЕННЯ ЕКСО

Морфологічними і морфометричними методами вивчено дію ЕКСО — препарату ізофлавоноїдів з бобів сої — на структуру тканин стінки матки в умовах овариоектомії. Встановлено, що препарат справляє протекторний ефект на тканини ендо- і міометрія, запобігаючи розвитку в них атрофічних змін. Під впливом ЕКСО покривний епітелій і залози ендометрія зберігали властиву їм форму і структуру і не піддавалися трансформаціям, спричиненим порушенням гормонального гомеостазу, у вигляді змін розмірів клітин, їх структурних компонентів і вмісту НК у цитоплазмі. Істотно, що препарат не чинив помітного впливу на мітотичний поділ клітин і гіперпластичні процеси в ендометрії. Отримані результати свідчать про м'який естрогеноподібний ефект і дозволяють висловити припущення про перспективність використання ЕКСО в замісній естрогенотерапії.

Ключові слова: ЕКСО, овариоектомія, залози ендометрія, міометрій.

UDC 618.141+618.11-089.87+615.322:616-092.4

I. M. Moisyeyev, A. P. Levitsky, O. L. Kholodkova, A. B. Makedon, D. M. Pykhtyeyev

MORPHOLOGICAL CHANGES OF ENDO- AND MYOMETRIUM OF THE RATS AFTER OVARYECTOMY AND EKSO TREATMENT

The action of EKSO — a preparation of isoflavonoids obtained from soy-beans — on the structure of the uterine wall in ovariectomy conditions was discovered by the morphological and morphometric methods. It was established the named preparation effects like protector on the tissues of endo- and myometrium preventing the atrophic changes development. The surface epithelium and the glands of the endometrium preserved their usual shape and structure and did not transform under the hormonal homeostasis disturbance in the case of EKSO usage. In the other case the sizes of the cells, their structural components and nucleic acids content in the cytoplasm changed significantly. It is important that the preparation didn't influence much on the mitotic division of the cells and the hyperplasticity of the endometrium. The obtained data show soft estrogen-like effect of EKSO and permit us to think of perspectives of EKSO usage in substitute therapy with the estrogen.

Key words: EKSO, ovariectomy, endometrial glands, myometrium.

UDK 615.213+615.214+54

Л. С. Годлевський², д-р мед. наук, проф.,

Т. Л. Карасьова¹, д-р біол. наук, проф.,

Л. В. Попова¹,

К. І. Степаненко²,

С. А. Андронаті¹, акад. НАН України, д-р хім. наук

ВПЛИВ ЦИНАЗЕПАМУ НА СТРУКТУРУ ЦИКЛУ СПАННЯ-НЕСПАННЯ У ЩУРІВ

¹Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України, Одеса

²Одеський державний медичний університет

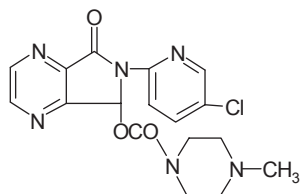
За даними ВООЗ, сьогодні кожна друга доросла людина планети страждає на ті чи інші порушення сну [1; 2]. Найбільш частими причинами роз-

ладів сну є стреси, неврози, психічні, ендокринні та інші захворювання. Регуляція сну, застосування снодійних препаратів спрямовані на нормаліза-

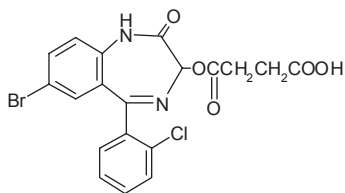
цію сну, покращання якості життя і, в першу чергу, на профілактику захворювань. На жаль, більшість снодійних засобів, які застосовуються для

лікування різноманітних розладів сну (барбітурати, етанол-аміни, бенздіазепіни та ін.), змінюють фізіологічну структуру природного сну, а їх відміна супроводжується так званим «синдромом відміни», вираженість якого залежить від тривалості застосування і дози препарату. У зв'язку з цим особливу увагу привертають снодійні засоби, які не здійснюють впливу або мінімально впливають на співвідношення фаз сну і сприяють розвитку сну, близького до природного.

ГАМК-ергічні препарати (похідні 1,4-бенздіазепіну, циклопіролону, імідазопіридину) близькі за терапевтичною активністю і відрізняються за частотою і спектром побічних ефектів. Чим вищий селективний зв'язок препарату до рецептора, тим менш вираженими є побічні ефекти, а його властивості наближаються до характеристик «ідеального» снодійного. Сьогодні таким вимогам відповідають представники так званого третього покоління снодійних засобів, до яких належить зопіклон.



Раніше нами був запропонований новий снодійний препарат — циназепам (3-гемісукцинілокси-7-бром-5-(ортохлор)феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепіну-2-он) [3].



Циназепам поєднує потужний снодійний, седативний і транквілізуючий ефекти. Суттєвою якістю циназепаму є дисоціація седативної і міоре-

лаксантної дії, тому що на відміну від відомих транквілізаторів міорелаксантний ефект циназепаму розвивається при застосуванні більш високих доз, порівняно з седативними засобами [3; 4].

Раніше було виявлено здатність циназепаму зв'язуватися з бенздіазепіновими (БД) сайтами на ГАМК_A-рецепторі [5] і безпосередньо з хлорним каналом [3].

Вплив циназепаму на структуру сну вивчався авторами [3], але дані про вплив циназепаму на підфазу сну (поверхневий і глибокий повільнохвильовий сон) у літературі відсутні. Також немає порівняльних даних з впливом зопіклону.

Метою нашої роботи було вивчення впливу циназепаму на структуру сну у дослідках на щурах з допомогою нейрофізіологічних методів дослідження. Як препарат порівняння був використаний зопіклон (Rhone-Poulenc Rorer, France).

Матеріали та методи дослідження

Експерименти виконувалися на щурах-самцях лінії Вістар масою 250–280 г в умовах хронічного дослідження. Всіх тварини утримували при постійній кімнатній температурі 22 °С і вільному доступі до їжі та води.

Тварин оперували, з допомогою стереотаксису і топографічних атласів імплантували їм хронічні електроди із ніхромового дроту діаметром 0,5 мм в ділянку гіпокампа (з координатами AP=-4,0, L=2,5, H=3,5), а також лобної і потиличної сенсомоторної кори (з координатами AP=1,0, L=2,0, H=1,0) під гексеналовим наркозом [6]. Електроди фіксувалися за допомогою зубного пластичного матеріалу. Після операції щурів розміщували в клітках по 5–10 тварин. Експерименти проводили через 1–2 тиж після хірургічної операції. Вивчення циклу «спанья-неспанья» проводилося в один

і той же час доби протягом 4-годинного періоду (12–16 год). Кожна група експериментальних тварин складалася з 8 щурів. Після того, як тварину поміщали в клітку з постійним рівнем штучного освітлення, проводився запис ЕКоГ, який оцінювали кожні 50 с [7]. При обробці отриманої інформації враховували такі параметри циклу «спанья-неспанья»: загальний час поведінкового неспанья; загальну тривалість сну, абсолютний час тривалості повільнохвильового сну, абсолютний час тривалості парадоксального сну; латентний період епізоду парадоксального сну і латентний період засинання. Запис ЕКоГ проводили з використанням енцефалографа системи DX-5000 PRACTIC.

Дві стадії повільнохвильового сну (поверхневий і глибокий) визначали за методом [8–10]. Досліджувані сполуки циназепам і зопіклон щурам вводили внутрішньочеревинно дозами 2,5; 5,0; 7,5 мг/кг в ізотонічному розчині NaCl в Твін-80 за 30–40 хв до початку експерименту. Тваринам контрольної групи вводили фізіологічний розчин. Запис ЕКоГ здійснювали через 30 хв після внутрішньочеревинного введення досліджуваних сполук. Аналіз отриманих результатів проводився за критерієм вірогідності Стьюдента при P<0,05.

Результати дослідження та їх обговорення

Застосування циназепаму дозою 2,5 мг/кг внутрішньочеревинно спричинило збільшення тривалості фази глибокого повільнохвильового і парадоксального сну на 6 % (P=0,70) і на 7 % (P=0,01) відповідно. За цих умов також спостерігалось скорочення тривалості фази неспанья на 6 % і фази поверхневого повільнохвильового сну (на 8 %) порівняно з контрольною групою; P=0,14 і P=0,28 відповідно (рис. 1).

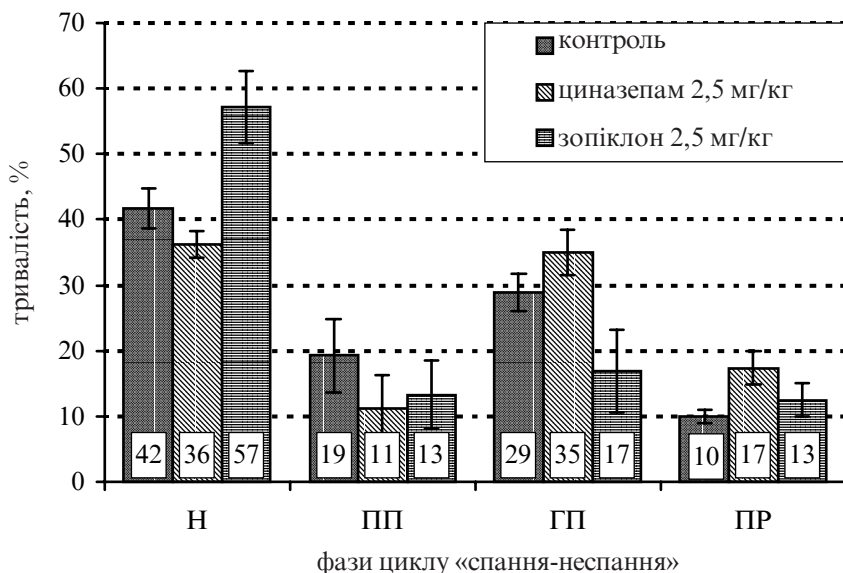


Рис. 1. Тривалість фаз циклу «спанння-неспанння» за даними ЕКоГ за 4-годинний період дослідження під впливом циназепаму і зопіклону дозою 2,5 мг/кг при $P>0,01$

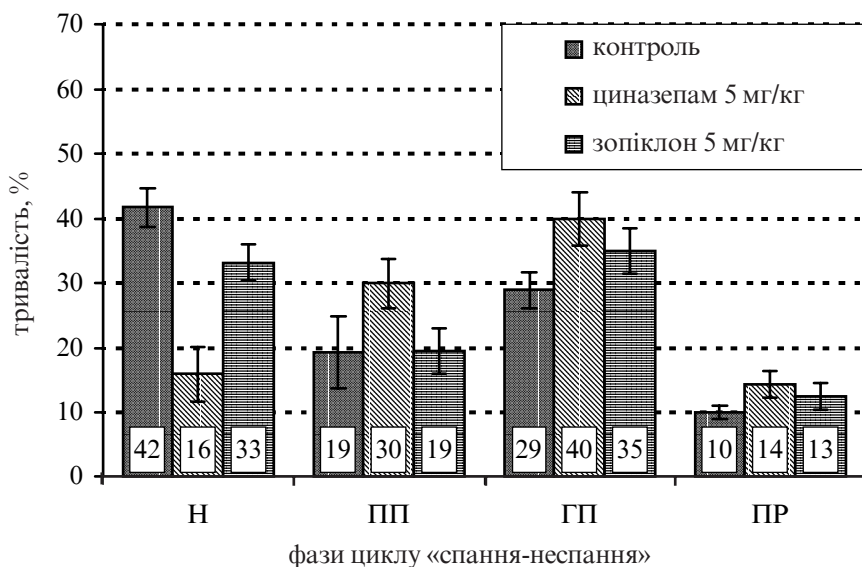


Рис. 2. Тривалість фаз циклу «спанння-неспанння» за даними ЕКоГ за 4-годинний період дослідження під впливом циназепаму і зопіклону дозою 5 мг/кг при $P>0,01$

Циназепам дозою 5,0 мг/кг внутрішньочеревинно втричі порівняно з контрольною групою знижував рівень неспанння у експериментальних тварин, $P=0,01$ (рис. 2). За цих умов спостерігалось збільшення тривалості поверхневого і глибокого повільнохвильового сну на 11 % порівняно з контрольною групою, $P=0,11$ і $P=0,03$ відповідно. Також спостерігалось збільшення фази парадоксального сну на 4 %, $P=0,07$ (див. рис. 2).

Дослідження впливу зопіклону (2,5 мг/кг, внутрішньочеревинно) показало відсутність його сомногенних ефектів. За цих умов спостерігалось вірогідне, порівняно з контролем, подовження тривалості фази неспанння на 15 % ($P=0,136$), а також скорочення фази глибокого повільнохвильового сну на 12 %; $P=0,7$ (див. рис. 1).

У дозі 5,0 мг/кг зопіклон викликав помірні сомногенні ефекти (див. рис. 2), які проявлялися у вірогідному зни-

женні тривалості фази неспанння на 9 % ($P=0,03$) і в збільшенні тривалості фази глибокого повільнохвильового сну на 6 % ($P=0,18$).

Застосування зопіклону дозою 7,5 мг/кг супроводжувалося зниженням тривалості фази неспанння в 1,5 разу порівняно з контролем (рис. 3). Слід відмітити, що за цих умов зопіклон не впливав на вираженість поверхневої повільнохвильової фази сну, а також парадоксального сну, але збільшував тривалість глибокої фази повільнохвильового сну на 11 % порівняно з контролем ($P=0,04$).

Поведінкові прояви у тварин в окремі фази циклу спання-неспанння не відрізнялися від відповідних проявів у інтактних експериментальних тварин (група контролю).

Таким чином, отримані результати свідчать про те, що під впливом циназепаму спостерігаються дозозалежні ефекти стимулювання циклу спання-неспанння, які проявляються у скороченні тривалості фази неспанння, подовженні фаз повільнохвильового і парадоксального сну. Отримані результати свідчать, що при застосуванні циназепаму в різних дозах (2,5 і 5,0 мг/кг) проявляються протилежні тенденції змін з боку фази поверхневого повільнохвильового сну: так, якщо у меншій дозі препарат проявляв тенденцію до її скорочення, то у більшій дозі підвищував її тривалість. Враховуючи виражене скорочення фази неспанння, яке спостерігалось при застосуванні більшої дози препарату, можна припустити, що поверхнева фаза повільнохвильового сну є фактично фазою пасивного неспанння, яка передуює виникненню повільнохвильового сну у щурів і не порушується в умовах застосування бенздіазепінів [11].

Отримані результати свідчать про те, що під впливом циназепаму спостерігалось

суттєве збільшення фази парадоксального сну — ефект, який має протилежну тенденцію при активації бенздіазепінами рецепторів типу ГАМК_A [12; 13]. При цьому більша доза циназепаму не спричинювала відповідного пропорційного збільшення періоду фази парадоксального сну і при цих умовах різниця показника його тривалості порівняно з контролем мала тенденцію до скорочення, що може свідчити про те, що подальше збільшення дози препарату може призвести до пригнічення цієї фази сну.

Таким чином, циназепам спричинив виражений сомногенний вплив, але на відміну від інших представників 1,4-бенздіазепінового ряду (наприклад, феназепаму і нітразепаму) не змінював структуру фізіологічного циклу сну-неспанья. Так, для вказаних препаратів відомо, що вони викликають збільшення тривалості повільнохвильового сну за рахунок скорочення фази парадоксального сну [14; 15]. Слід відмітити, що і зопіклон при фармакологічній корекції циклу сну-неспанья у досліджуваних дозах не впливає на тривалість парадоксальної фази сну, збільшуючи тривалість повільнохвильової фази і скорочуючи фазу неспанья [16].

Як відмічається у роботах деяких авторів [17], збільшення тривалості повільнохвильового сну під впливом зопіклону пов'язане з активацією ГАМК_A-рецептора. Раніше нами було показано, що циназепам також проявляє високий афінитет до цього підтипу рецепторів [3]. Можна також припустити, що механізм сомногенної дії циназепаму може бути пов'язаний з активацією ГАМК_C рецепторів. Із літератури відомо, що агоністи ГАМК_C рецепторів не порушують природної структури циклу сну-неспанья і вважаються перспективними снодій-

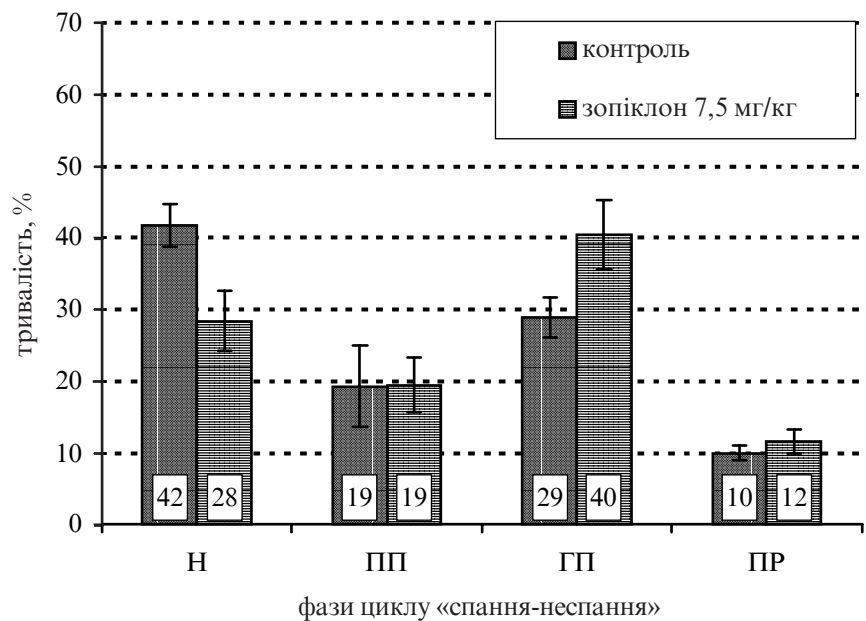


Рис. 3. Тривалість фаз циклу «спанья-неспанья» за даними ЕКОГ за 4-годинний період дослідження під впливом зопіклону дозою 7,5 мг/кг при $P > 0,01$

Примітка. На рис. 1–3: Н — неспанья; ПП — поверхневий повільнохвильовий сон; ГП — глибокий повільнохвильовий сон; ПР — парадоксальний сон.

ними засобами з менш вираженими побічними ефектами [18].

Слід також наголосити, що збільшення тривалості парадоксального сну може відбуватися за рахунок активації холінергічних механізмів мозку [19], отже, можна припустити, що вплив циназепаму на парадоксальний сон пов'язаний з активацією цієї системи. Подібний механізм сомногенного ефекту циназепаму значно відрізняється від механізмів снодійного впливу інших бенздіазепінових препаратів і може бути виправданим з точки зору вивчення впливу циназепаму при мнестичних порушеннях і хворобі Альцгеймера [16].

Висновки

1. Застосування циназепаму (2,5–5 мг/кг) викликає дозозалежні зміни циклу сну-неспанья, які полягають у скороченні фази неспанья і пропорційному збільшенні глибокого повільнохвильового і парадоксального сну.

2. За характером впливу на цикл сну-неспанья циназепам не поступається зопіклону

(5–7,5 мг/кг), який скорочує тривалість фази неспанья, збільшує тривалість глибокого повільнохвильового сну, але не впливає на тривалість фази парадоксального сну.

ЛІТЕРАТУРА

- Харкевич Д. А. Фармакологія ХХІ век. — Изд. 8-е. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004.
- Горьков В. В., Раюшкин В. А., Чурилин Ю. Ю. Эволюция фармакологии снотворных средств: от алкоголя к золпидему // Журнал неврол. и психиатр. — 1999. — Т. 3. — С. 63-66.
- Патент SU 1828645A3 / С. А. Андронати, Л. Н. Якубовская, А. С. Яворский и др; Гемисукцинат 3-окси-7-бром-5-(орто-хлор)фенил 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-он, обладающий седативной и транквилизирующей активностью. — Опубл. 09.07.90.
- ГАМК-ергические снотворные средства / С. А. Андронати, Т. Л. Карасева, Л. В. Попова и др. // Вісник психіатрії та психофармакотерапії. — 2004. — № 1(5). — С. 6-17.
- Воронина Т. А., Середенин С. Б. Перспективы поиска новых анксиолитиков // Экспер. и клин. фармакология. — 2002. — Т. 65, № 5. — С. 4-17.
- Роль черной субстанции в механизмах подавления эпилептической активности / А. А. Шандра, Л. С. Год-

левський, І. В. Ткаченко і др. // Дослідження фізіол. наук. — 1995. — Т. 26. — С. 90-106.

7. Дрогозов С. М., Шарасва М. В. Чи безпечний сон, стимульований ліками? // Фармринок. — 2003. — № 4. — С. 31-33.

8. Анализ действия дельта-сон-индуцирующего нейропептида у кошек и крыс / И. Г. Карманова, И. П. Максимук, И. Б. Воронов и др. // Журн. эволюц. биохимии и физиологии. — 1979. — Т. 15. — С. 583-589.

9. Long-lasting effects of feline amygdala kindling on monoamines, seizures and sleep / M. N. Shouse, R. J. Stabaa, S. F. Saquiba, P. R. Farbera // Brain Research. — 2001. — Vol. 892. — P. 147-165.

10. Зміни циклу неспання-спання за умов впливу на головний мозок щурів лазерного випромінювання / Л. С. Годлевський, О. М. Мацко, О. В. Ман-

дель та ін. // Одес. мед. журнал. — 2000. — № 2. — С. 15-17.

11. Diazepam-induced changes in sleep: role of the alpha 1 GABA(A) receptor subtype / I. Tobler, C. Kopp, T. Deboer, U. Rudolph // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2001. — Vol. 98, N 11. — P. 6464-6469.

12. Gottesmann C. GABA mechanisms and sleep // Neuroscience. — 2002. — Vol. 111, N 2. — P. 231-239.

13. Diazepam-induced changes on sleep and the EEG spectrum in mice: role of the alpha3-GABA(A) receptor subtype / C. Kopp, U. Rudolph, R. Keist, I. Tobler // Eur. J. Neurosci. — 2003. — Vol. 17, N 10. — P. 2226-2230.

14. Siegel J. M. The REM Sleep-Memory Consolidation Hypothesis // Science. — 2001. — Vol. 294. — P. 1058-1063.

15. Siegel J. M. Why we sleep? // Scientific American. — 2003. — P. 72-77.

16. Effect of zopiclone and temazepam on sleep EEG parameters, psychomotor and memory functions in healthy elderly volunteers / U. Hemmeter, M. Muller, R. Bischof et al. // Psychopharmacology. — 2000. — Vol. 147. — P. 384-396.

17. O'Dell D. M., Hamm R. J. Chronic postinjury administration of MDL 26, 479 (suritazole), a negative modulator at the GABA_A receptor, and cognitive impairment in rats following traumatic brain injury // J. Neurosurg. — 1995. — Vol. 83. — P. 878-883.

18. Arnaud C., Gauthier P., Gottesmann C. Study of a GABA_A receptor antagonist on sleep-waking behavior in rats // Psychopharmacology. — 2001. — Vol. 154, N 4. — P. 415-419.

19. Griebel G., Perrault G., Sanger D. J. Limited anxiolytic-like effects of non-benzodiazepine hypnotics in rodents // J. Psychopharmacol. — 1998. — Vol. 4. — P. 356-365.

УДК 615.213+615.214+54

Л. С. Годлевський, Т. Л. Карасьова, Л. В. Попова, К. І. Степаненко, С. А. Андронаті

ВПЛИВ ЦИНАЗЕПАМУ НА СТРУКТУРУ ЦИКЛУ СПАННЯ-НЕСПАННЯ У ЩУРІВ

На підставі результатів аналізу даних ЕКОГ щодо впливу циназепаму і зопіклону на структуру сну щурів було встановлено, що обидва препарати збільшують загальну тривалість сну. При цьому циназепам пропорційно збільшує тривалість як повільнохвильового (ортодоксального), так і парадоксального сну. Зопіклон збільшує загальну тривалість сну за рахунок збільшення тривалості ортодоксального сну, практично не впливає на парадоксальну фазу сну.

Ключові слова: циназепам, цикл сну-неспання, парадоксальний, ортодоксальний сон.

UDC 615.213+615.214+54

L. S. Godlevsky, T. L. Karasyova, L. V. Popova, K. I. Stepanenko, S. A. Andronati

INFLUENCE OF CYNAZEPAM ON SLEEP-WAKE UP CYCLE IN RATS

Results obtained on EEG-analysis of influence of cynazepam and zopiclone on sleep structure of rats showed that both agents increased total sleep time. Under cynazepam continuity of slow wave sleep (orthodox) as well as paradox sleep (PS) are proportionally increased. Zopiclone increased total sleep continuity at the expense of orthodox sleep, PS amount did not change practically under zopiclone.

Key words: cynazepam, sleep-wake up cycle, paradoxical sleep, orthodox sleep.

Передплатуйте
і читайте
журнал



ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

У випусках журналу:

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

Передплатні індекси:

- для підприємств та організацій — 08204;
- для індивідуальних передплатників — 08205

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті

УДК 615.033.076.9

В. Г. Зіньковський¹, д-р біол. наук, проф.,
С. І. Щукін²

РОЗРОБКА МЕТОДІВ ПОЗАМОДЕЛЬНОГО АНАЛІЗУ ПРОЦЕСІВ РОЗПОДІЛУ КСЕНОБІОТИКІВ МІЖ КРОВ'Ю, ОРГАНАМИ Й ТКАНИНАМИ ПРИ ЇХНЬОМУ ОДНОРАЗОВОМУ ВВЕДЕННІ В ОРГАНІЗМ

¹Опольський університет, кафедра молекулярної та експериментальної біології, Ополь, Польща,

²Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України, Одеса, Україна

Вступ

Дослідження механізмів і визначення кількісних показників процесів розподілу ксенобіотиків в організмі, зокрема оборотного масо-перенесення речовин між кров'ю й різними тканинами, є одним з основних завдань сучасної експериментальної фармакокінетики [1; 2]. Актуальність досліджень у цьому напрямку визначається таким:

а) «біофази дії ліків» (відсіки кінетичних схем їхнього розподілу, що містять рецепторно-ефекторні супрамолекулярні комплекси), як і осередки патологічних процесів, є тими або іншими тканинами (органами, морфофізіологічними структурами), що обмінюються оборотно із кров'ю (звичайно дифузійно) ксенобіотиками (зокрема, ліками), які надходять у внутрішнє середовище організму ззовні;

б) ті або інші тканини є місцями розвитку патологічних (побічних) ефектів, спричинених впливом ксенобіотиків на організм [3].

У зв'язку із цим, терапевтичні і токсичні (максимально допустимі) концентрації ліків у крові слід визначати з урахуванням «відносної тропності» цих речовин до досліджуваних біо-субстратів. Згаданий показник відповідає константі рівноваги (K_p) процесів розподілу речовини між кров'ю й досліджуваною тканиною і є одним з фундаментальних (термодинамічних) характеристик системи «ліки — організм» [4].

Метою даної роботи є розробка методу регресійного аналізу процесів оборотного розподілу ксенобіотиків між кров'ю й тканинами в умовах їхнього одноразового введення по-

рівняно з раніше розробленими й використовуваними у фармакокінетичних дослідженнях методами оцінки величини K_p .

Результати дослідження та їх обговорення

1. Формалізація завдання

Передбачається, що в момент часу (t), після введення ксенобіотика в організм, величина швидкості зміни його кількості в тканині ($\frac{dA_{2,t}}{dt}$) визначається різницею швидкості двох процесів:

а) його надходження із крові (камера (1)) у тканину (камера (2)) ($U_{1,2}$);

б) зворотним процесом — надходження з (2) в (1) ($U_{2,1}$).

Передбачається, що ці процеси — першого порядку, і швидкості в момент часу t ($U_{1,2}$ і $U_{2,1}$) прямо пропорційні вмісту ксенобіотика в крові ($A_{1,t}$) і тканині ($A_{2,t}$) і визначаються константами швидкості (першого порядку) (k_{12} і k_{21}):

$$\begin{cases} U_{1,2} = A_{1,t} \cdot k_{12}, \\ U_{2,1} = A_{2,t} \cdot k_{21}. \end{cases} \quad (1)$$

Тоді рівняння матеріального балансу для процесу масообміну ксенобіотика в системі «кров \leftrightarrow тканина» може бути записане як:

$$\frac{dA_{2,t}}{dt} = U_{1,2} - U_{2,1} = k_{12}A_{1,t} - k_{21}A_{2,t}. \quad (2)$$

Рівняння (2) лежить в основі всіх варіантів формальних апаратів аналізу процесів розподілу ксенобіотиків у біологічних системах.

2. Співвідношення між константами швидкості, що використовуються в кінетичних схемах формальної фармакокінетики, і константами дифузії, використовуваними у фазовому аналізі процесів розподілу ксенобіотиків у біосистемах

В основі механізмів розподілу ксенобіотиків між кров'ю й тканинами лежать процеси трансляційної дифузії молекул речовини між двома контактуючими макрооб'єктами.

Формальний апарат фазової фармакокінетики [5] припускає, що дифузія ксенобіотиків між контактуючими макрооб'єктами (фазами) здійснюється в умовах ефективного перемішування їхнього вмісту (у крові (фаза (1)) — внаслідок кровообігу, а в тканині (фаза (2)) — внаслідок внутрішньоклітинної циркуляції речовини), що перешкоджає виникненню градієнтів концентрації усередині фаз кінетичної схеми розподілу досліджуваної сполуки. У зв'язку з цим швидкості процесів дифузії з (1) в (2) (U_{12}) і з (2) в (1) (U_{21}) визначаються величинами площі контакту фаз (1) і (2) (S_{12}), константами швидкості дифузії досліджуваної речовини у фазі (1) (крові) (D_1) і фазі (2) (тканині) (D_2) та його концентраціями у цих фазах (C_1 і C_2):

$$\begin{cases} U_{12} = C_1 S_{12} D_1, \\ U_{21} = C_2 S_{12} D_2. \end{cases} \quad (3)$$

У момент часу t вміст ксенобіотика в (1) і (2) становить:

$$\begin{cases} A_{1,t} = C_{1,t} \cdot V_1, \\ A_{2,t} = C_{2,t} \cdot V_2, \end{cases} \quad (4)$$

де V_1 і V_2 — об'єми розподілу досліджуваної речовини в крові і тканині.

Слід зазначити, що вони, як і величина S_{12} , безпосередньому експериментальному визначенню (в умовах фармакокінетичного дослідження *in vivo*) не підлягають.

З рівнянь (3) і (4) можемо визначити, що швидкість зміни вмісту ксенобіотика в тканині (2) ($\frac{dA_{2,t}}{dt}$) у будь-який момент часу t становить:

$$\frac{dA_{2,t}}{dt} = U_{12,t} - U_{21,t} = C_{1,t} S_{12} D_1 - C_{2,t} S_{12} D_2. \quad (5)$$

Тоді з рівняння (2) виходить, що:

$$\begin{cases} k_{12} = \frac{S_{12} D_1}{V_1}, \\ k_{21} = \frac{S_{12} D_2}{V_2}. \end{cases} \quad (6)$$

Використання формального апарату фазової фармакокінетики (рівняння (3) і (5)) є перспективним для розробки методів оцінки рівноважної константи розподілу (K_p) ксенобіотиків між кров'ю й тканинами в умовах їхнього одноразового введення і тривалої інфузії.

3. Методи визначення констант розподілу ксенобіотика в організмі, що ґрунтуються на аналізі безпосередньо вимірюваних у фармакокінетичному експерименті величин — концентрацій ксенобіотика в крові (C_1) і тканинах (C_2)

При введенні ксенобіотика в організм із постійною швидкістю протягом досить тривалого часу у крові й інших кінетичних відсіках схеми його розподілу встановлюються його стаціонарні концентрації. Відношення стаціонарних концентрацій у тканинах до таких у крові дорівнюють величині відношення коефіцієнтів дифузії речовини у цих фазах:

$$\frac{C_{2,ss}}{C_{1,ss}} = \frac{D_1}{D_2} = K_p, \quad (7)$$

де $C_{2,ss}$ і $C_{1,ss}$ — концентрації ксенобіотика в крові та тканині у стаціонарному стані системи (steady state).

Точне точкове визначення (рис. 1, а) ґрунтується на твердженні про зміну знака (з додатного на від'ємний) значення величини похідної вмісту ксенобіотика в тканині ($\frac{dA_{2,t}}{dt}$) зі збільшенням часу досліду (рис. 1, б) і оберненні її у нуль при досягненні максимальної концентрації речовини в органі ($A_{2,T}$) у момент $t = (T_{\max})$. Тоді рівняння (5) спрощується:

$$\frac{C_{2,T}}{C_{1,T}} = \frac{D_1}{D_2} = K_p. \quad (8)$$

Таким чином, метод зводиться до визначення відношення концентрацій ксенобіотика в тканині (визначеного в момент досягнення максимальної концентрації ($C_{2,T}$)) до його концентрації в крові ($C_{1,T}$), визначеної при $t = T_{\max}$. Недоліком наведеного методу є те, що визначення K_p є точковим (одноразовим).

Наближене, асимптотичне визначення (рис. 1, в і 1, г) ґрунтується на твердженні про зменшення швидкості зміни концентрації ксенобіо-

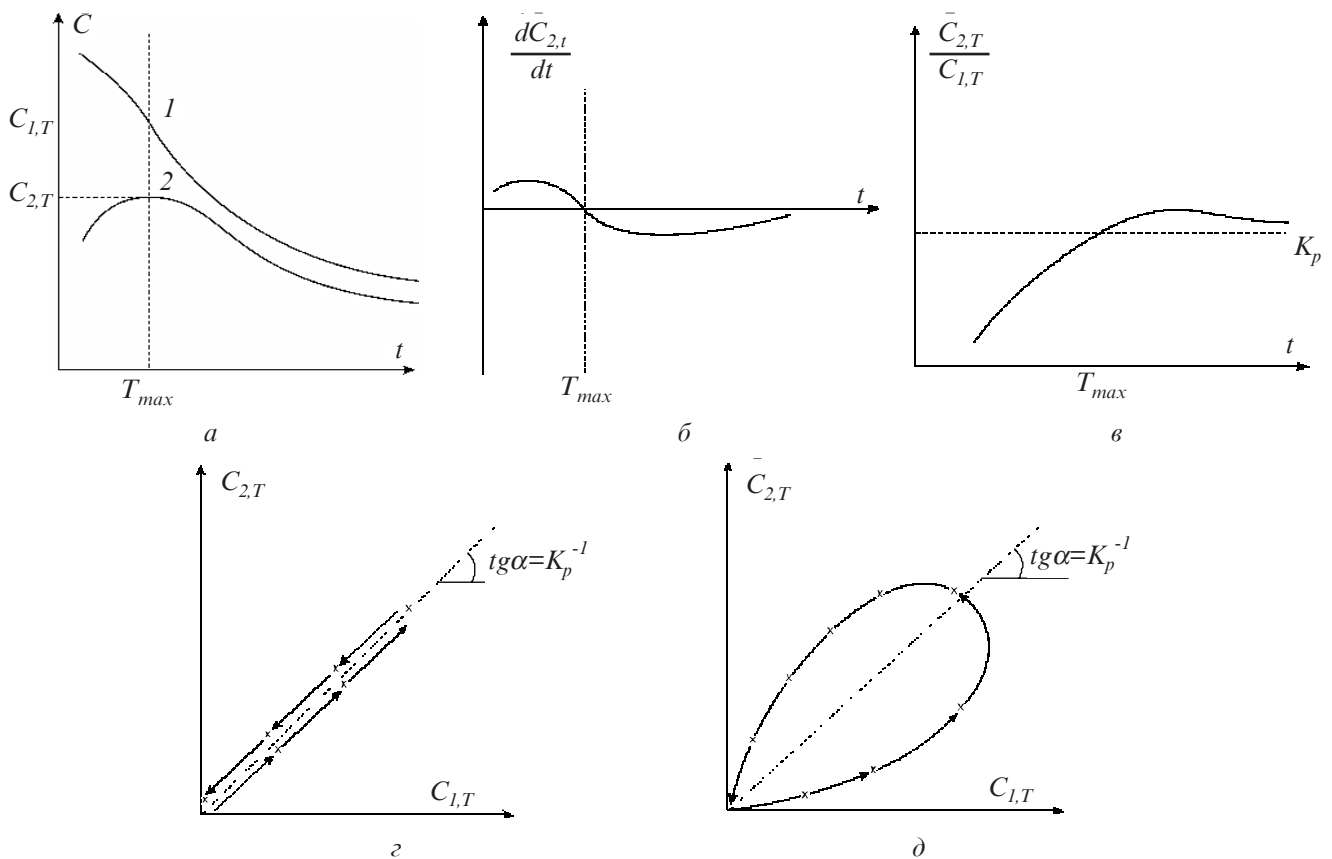


Рис. 1. Ілюстрація методів визначення константи розподілу ксенобіотика між кров'ю й тканиною (K_p) після його одноразового введення в організм:

a — зміна вмісту ксенобіотика (C) у крові (1) і тканині (2) у часі (t);

б — зміна величини похідної за часом вмісту ксенобіотика $\left(\frac{dC_{2,t}}{dt}\right)$ у тканині;

в — зміна відношення концентрації ксенобіотика у тканині до його концентрації в крові ($C_{2,t}/C_{1,t}$) у часі;

г — зміна в часі (показано стрілками) вмісту ксенобіотика в крові ($C_{1,t}$) і тканині ($C_{2,t}$) при $C_{1,t}k_{12} \gg \frac{dC_{2,t}}{dt} \ll C_{2,t}k_{21}$;

д — петлиста («гістерезис») зміна в часі (показано стрілками) вмісту ксенобіотика в крові ($C_{1,t}$) і тканині ($C_{2,t}$) при $C_{1,t}k_{12} \approx \frac{dC_{2,t}}{dt} \approx C_{2,t}k_{21}$.

тика в тканині $\left(\frac{dC_{2,t}}{dt}\right)$ зі збільшенням часу дослідження: при $t \gg T_{\max} \frac{C_{2,t}}{C_{1,t}} \rightarrow K_p$, тому що $\frac{dC_{2,t}}{dt} \rightarrow 0$.

Недоліком викладеного методу є його «асимптотичність» і низька точність визначення величин $\frac{C_{2,t}}{C_{1,t}}$ при великих значеннях t . Визначення, що ґрунтуються на поєднанні «точкового» й «асимптотичного» методів, дозволяють уникнути грубих помилок в оцінці величини K_p , внаслідок властивих їм (зазначених вище) недоліків.

Безпосереднє (регресійне) визначення константи розподілу ксенобіотика між кров'ю й

тканиною не завжди є ефективним (рис. 1, *д*) через можливий гістерезис (петлястість) зміни співвідношення величин $C_{1,t}$ і $C_{2,t}$ у часі. В основі цього феномена лежить зміна величини і знака швидкості зміни вмісту досліджуваної речовини в тканині (рис. 1, *б*). Якщо «гістерезис» дослідних даних є значним — існують вагомні підстави для припущення про існування гіст-гематичного бар'єру в системі масообміну «кров \leftrightarrow тканина». Якщо обмінні процеси істотно більш швидкі, ніж зміна концентрації ксенобіотика в крові й тканинах (що, наприклад, було відзначено при вивченні фармакокінетики феназепаму [6]), відношення $C_{2,t}/C_{1,t}$ практично не змінюється в часі й приблизно відповідає величині K_p .

4. Методи визначення констант розподілу ксенобіотика в організмі, засновані на аналізі величин інтервалів його концентрацій (площі під фармакокінетичними кривими) у крові й органах (тканинах) тварин

Передбачається, що процеси розподілу ксенобіотика між кров'ю й тканиною дифузійні. Тобто :

$$\frac{dA_{2,t}}{dt} = k_{12}A_{1,t} - k_{21}A_{2,t} = D_1S_{12}C_{1,t} - D_2S_{12}C_{2,t} \quad (9)$$

Інтегруючи рівняння (9) в інтервалі від 0 до t , дістаємо:

$$\begin{aligned} A_{2,t} &= k_{12}V_1 \int_0^t C_1 dt - k_{21}V_2 \int_0^t C_2 dt = \\ &= D_1S_{12} \int_0^t C_1 dt - D_2S_{12} \int_0^t C_2 dt \end{aligned} \quad (10)$$

У позамоделному аналізі сучасної фармакокінетики [7] інтеграли концентрації досліджуваних речовин звичайно подають як «площі під фармакокінетичними (концентраційними) кривими», обчислені «методом трапецій» [8]:

$$\int_0^t C_i dt \approx AUC_i^{(0-t)} \quad (11)$$

Звичайно параметри кінетичної схеми розподілу ксенобіотика в організмі оцінюють, використовуючи величину ($AUC_1^{(0-\infty)}$) площі під фармакокінетичною кривою досліджуваної речовини в крові (1):

$$\int_0^{\infty} C_1 dt \approx AUC_1^{(0-\infty)} \approx \frac{Q}{V_1 k_{el}} \quad (12)$$

де Q — кількість речовини, що надійшла в організм; k_{el} — константа її елімінації з організму.

Метод визначення констант розподілу ксенобіотика між кров'ю й тканинами, заснований на визначенні інтегральних показників (при $t \rightarrow \infty$)

Підставивши з рівняння (11) в (10) значення $AUC_i^{(0-t)}$ (замість $\int_0^t C_i dt$) для $i=1$ і 2 , за умови $t \rightarrow \infty$, яка припускає, що $A_{2,\infty} \rightarrow 0$, і перегрупувавши члени, маємо:

$$\frac{AUC_2^{(0-\infty)}}{AUC_1^{(0-\infty)}} \approx \frac{k_{12}V_1}{k_{21}V_2} \approx \frac{D_1}{D_2} \approx K_p \quad (13)$$

Недоліком методу є можливість виникнення грубих помилок, пов'язаних з необхідністю екстраполяційної оцінки термінальної частини площі під фармакокінетичною кривою в інтервалі часу досліді ($t_m - \infty$), де t_m — термінальний (найбіль-

ший у виконаній дослідній серії) час визначення ксенобіотика в досліджуваних біосубстратах). У класичних фармакокінетичних дослідженнях, при визначенні термінальної частини площі під фармакокінетичною кривою концентрації ксенобіотика в досліджуваному об'єкті припускають, що:

а) «фармакокінетична крива» є сумою експонент;

б) у термінальній частині вона представлена найповільнішою з них;

в) експонентний множник найповільнішої (термінальної) експоненти (k_m) визначає кінетику процесу елімінації ксенобіотика з біосубстрату в інтервалі часу ($t_m - \infty$):

$$AUC_i^{(t_m-\infty)} = \frac{C_{i,t_m}}{k_m} \quad (14)$$

де C_{i,t_m} — концентрація ксенобіотика при $t = t_m$.

Наведені припущення досить правдоподібні, але в експериментальній практиці не завжди виконуються. Тому, визначаючи величину

$$AUC_i^{(0-\infty)} \approx AUC_i^{(0-t_m)} + AUC_i^{(t_m-\infty)} \quad (15)$$

корисно переконатися, чи дійсно зміна в часі показника $AUC_i^{(0-t)}$ прямує (при $t \rightarrow \infty$) до $AUC_i^{(0-\infty)}$, що лежить в основі подальших методичних підходів.

Асимптотичний метод визначення константи розподілу ксенобіотика між кров'ю й тканинами, заснований на дослідженні кінетики зміни величин площі під фармакокінетичними кривими ($AUC_i^{(0-t)}$), спирається на такі міркування.

Рівняння (10) може бути подане у вигляді:

$$\frac{AUC_2^{(0-t)}}{AUC_1^{(0-t)}} \approx \frac{D_1}{D_2} - \frac{C_{2,t}V_2}{D_2S_{12}AUC_1^{(0-t)}} \quad (16)$$

У рівнянні (16) величина $\left(\frac{D_1}{D_2}\right) = K_p$ —

постійна, а в члені рівняння $\left(\frac{C_{2,t}}{D_2S_{12}AUC_1^{(0-t)}}\right)$ знаменник зі збільшенням часу досліді зростає (від нуля до $D_2S_{12}AUC_1^{(0-t)}$), а чисельник ($C_{2,t}$) прямує до нуля (рис. 2, а). У зв'язку з цим у координатах

$\left(\frac{AUC_2^{(0-t)}}{AUC_1^{(0-t)}}, t\right)$ зі збільшенням часу досліді відношення площі під досліджуваними фармакокінетичними кривими зростає від нуля, прямує (асимптотично) до величини $\frac{D_1}{D_2} = K_p$.

Сполучення наведеного методу із поданими вище дозволяє уникнути грубих відхилень в

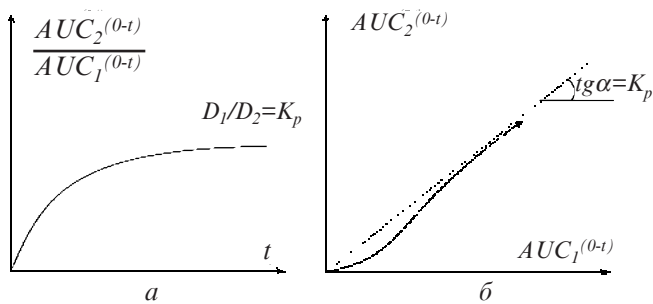


Рис. 2. Ілюстрація методів визначення константи розподілу ксенобіотика між кров'ю та тканиною (K_p), що ґрунтується на дослідженні кінетики величин площ під фармакокінетичними (концентраційними) кривими в крові ($AUC_1^{(0-t)}$) і тканині ($AUC_2^{(0-t)}$):

a — асимптотичне наближення розрахункових величин до значення K_p зі збільшенням часу t дослідю;

б — регресійний аналіз досліджуваних величин (стрілкою показаний напрямок зміни досліджуваних показників зі збільшенням часу дослідю)

оцінці величини [9] і може бути рекомендоване до використання в експериментальній фармакокінетиці ксенобіотиків.

Регресійний метод визначення константи розподілу ксенобіотика між кров'ю й тканинами, що ґрунтується на дослідженні кінетики зростання (у часі дослідю) величин площ під фармакокінетичними кривими ($AUC_1^{(0-t)}$ і $AUC_2^{(0-t)}$). Рівняння (10) може бути подано у вигляді:

$$AUC_2^{(0-t)} \approx AUC_1^{(0-t)} \frac{D_1}{D_2} - \frac{C_{2,t} V_2}{D_2 S_{12}}, \quad (17)$$

або

$$AUC_2^{(0-t)} \approx AUC_1^{(0-t)} \cdot K_p - \frac{C_{2,t}}{k_{21}}. \quad (18)$$

Якщо припустити, що величина $\frac{C_{2,t}}{k_{21}} \ll AUC_1^{(0-t)} K_p$,

що у всякому разі виправдано при більших значеннях часу дослідю, тому що $C_{2,t} \rightarrow 0$, а $AUC_1^{(0-t)} \rightarrow AUC_1^{(0-\infty)}$ (зростає), то (18) можна подати (рис. 2, б), як

$$AUC_2^{(0-t)} \approx AUC_1^{(0-t)} \cdot K_p. \quad (19)$$

Тоді визначення величини зводиться до регресійного аналізу лінійної залежності між величинами площ під фармакокінетичними кривими концентрацій ксенобіотика в крові й тканині (рівняння (19)) методом найменших квадратів. У роботі [10] було показано ефективність використання цього методу.

5. Розробка комбінованого методу визначення константи розподілу ксенобіотика між кров'ю й тканиною

Викладені вище дві групи методів ґрунтуються на аналізі зміни в часі:

а) величин концентрацій ксенобіотика в крові ($C_{1,t}$) і тканині ($C_{2,t}$), або їхніх відношень;

б) величин площ під фармакокінетичними кривими (і) або їхніх відношень.

Усім їм властиві ті або інші недоліки, яких позбавлений представлений нижче, розроблений нами комбінований метод регресійного аналізу результатів дослідних даних.

Обґрунтування формального апарату розробленого методу

Фундаментальне рівняння

$$\frac{dA_{2,t}}{dt} = k_{12} A_{1,t} - k_{21} A_{2,t}, \quad (20)$$

інтегруємо за часом:

$$A_{2,t} = k_{12} V_1 \int_0^t C_1 dt - k_{21} V_2 \int_0^t C_2 dt. \quad (21)$$

Оскільки $A_{2,t} = C_{2,t} \cdot V_2$, то підставивши його значення в (21) і перегрупувавши, дістаємо:

$$\frac{\int_0^t C_2 dt}{C_{2,t}} = \frac{k_{12}}{k_{21}} \cdot \frac{V_1}{V_2} \cdot \frac{\int_0^t C_1 dt}{C_{2,t}} - \frac{1}{k_{21}}. \quad (22)$$

Підставивши в рівняння (22) замість інтегралів концентрацій ($\int_0^t C_i dt$) їх наближені значення — площі під фармакокінетичними кривими ($AUC_i^{(0-t)}$), дістаємо остаточне (аналітичне) рівняння методу:

$$\frac{AUC_2^{(0-t)}}{C_{2,t}} = \frac{D_1}{D_2} \cdot \left(\frac{AUC_1^{(0-t)}}{C_{2,t}} \right) - \frac{1}{k_{21}} \quad (23)$$

$$y = a \cdot (x) + b$$

Рівняння (23), на відміну від виразів, поданих у наведених вище методах, є строго лінійним при будь-яких значеннях часу дослідю (рис. 3).

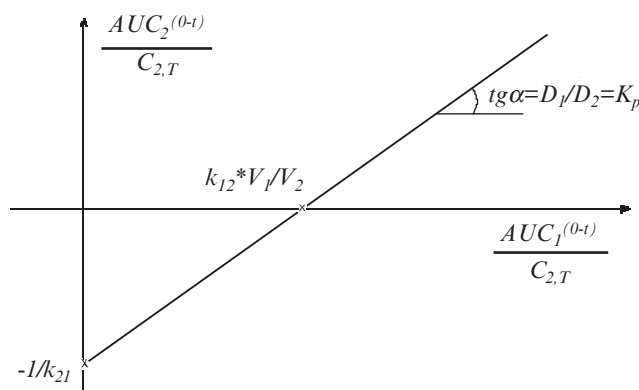


Рис. 3. Ілюстрація розробленого комбінованого методу визначення константи розподілу ксенобіотика між кров'ю та тканиною (позначення ті ж, що і на рис. 1 і 2)

Метод дозволяє здійснити регресійний аналіз дослідних даних, на підставі якого можна одержати істотну інформацію про механізми й кількісні характеристики процесів розподілу ксенобіотика між кров'ю й досліджуваною тканиною (див. рис. 3). Дійсно, з регресійного аналізу дослідних даних можна визначити:

$$a = \frac{D_2}{D_1} = K_p, \quad b = -\frac{1}{k_{21}}, \quad -\frac{a}{b} = k_{12} \frac{V_1}{V_2}.$$

Якщо нам відома величина V_2 , то

$$-\frac{V_2}{b} = D_2 S_{12}, \quad -\frac{V_2 a}{b} = D_1 S_{12},$$

що дозволяє визначити параметри рівняння (20):

$$\frac{dA_{2,t}}{dt} = D_1 S_{12} C_{1,t} - D_2 S_{12} C_{2,t} \quad (24)$$

Якщо визначено також величину $AUC_2^{(0-\infty)}$, то можлива оцінка кількості ксенобіотика, що (в інтервалі часу $0-\infty$) надійшов в досліджувану тканину ($q_2^{(0-\infty)}$):

$$q_2^{(0-\infty)} = AUC_2^{(0-\infty)} \cdot V_2 \cdot k_{21} = AUC_2^{(0-\infty)} \cdot D_2 S_{12} = -AUC_2^{(0-\infty)} \cdot \frac{V_2}{b} \quad (25)$$

Висновки

До використання в експериментальній фармакокінетиці ксенобіотиків може бути реко-

мендована комбінована методика визначення константи розподілу ксенобіотика між кров'ю й тканиною на підставі регресійного аналізу лінійної залежності між величинами площ під фармакокінетичними кривими концентрацій ксенобіотика в крові й тканині, поділених на його концентрацію в тканині.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Gibaldi M., Perrier D.* Pharmacokinetics / Marcel Dekker, ed. Inc. — N. Y., Basel. 1982. — 432 p.
2. *Ritschel W. A.* Handbook of Basic Pharmacokinetics. — Drug Intelligence Publications, Inc., 1980. — 376 p.
3. *Катцунг Б. Г.* Базисная и клиническая фармакология. — М.; СПб.: Бином; Нев. Диалект, 1998. — Т. 1. — С. 399-492.
4. *Gabrielsson J., Weiner D.* Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Data Analysis, Concepts and Applications. — 2nd ed. — Stockholm: Swedish Pharmaceutical Press, 1998. — 269 p.
5. *Фармакологічний аналіз рецепторно-лігандної взаємодії / Н. Я. Головенко, В. Г. Зінковський та ін.* — К.: Академперіодика, 2001. — 208 с.
6. *Зінковський В. Г.* Биокінетика и структура новых психотропных препаратов, их предшественников и метаболитов: Дис. ... д-ра биол. наук. — Одесса, 1994. — 528 с.
7. *Development of a whole body physiologically based model to characterise the pharmacokinetics of benzodiazepines. 1: estimation of rat tissue-plasma partition ratios / I. Gueorguieva, I. A. Nestorov et al.* // Pharmacokinetic. Pharmacodyn. — 2004. — Vol. 31 (3). — P. 185-213.
8. *Соловьев В. Н., Фирсов А. А., Филов В. А.* Фармакокінетика. — М.: Медицина, 1980. — 423 с.
9. *Сумрий С. К., Жук О. В., Карпинчик В. А.* Фармакокінетика тилорона в організмі мишей при його внутривенному и пероральному способу введення // Ліки України. — 2003. — № 6. — С. 27-29.

УДК 615.033.076.9

В. Г. Зінковський, С. І. Шукін

РОЗРОБКА МЕТОДІВ ПОЗАМОДЕЛЬНОГО АНАЛІЗУ ПРОЦЕСІВ РОЗПОДІЛУ КСЕНОБІОТИКІВ МІЖ КРОВ'Ю, ОРГАНАМИ Й ТКАНИНАМИ ПРИ ЇХНЬОМУ ОДНОРАЗОВОМУ ВВЕДЕННІ В ОРГАНІЗМ

Розглянуто методи позамодельного аналізу процесів розподілу ксенобіотиків між кров'ю, органами й тканинами. Обговорено методи визначення констант швидкості оборотних процесів розподілу ксенобіотиків між кров'ю і тканинами організму, які використовуються в кінетичних схемах формальної фармакокінетики, та констант дифузії при фазовому аналізі фармакокінетики. Показано переваги розробленого комбінованого методу визначення констант розподілу на основі регресійного аналізу інтегральних показників, що дає можливість кількісної оцінки процесу перерозподілу ксенобіотика в системі кров — орган.

Ключові слова: ксенобіотик, константи розподілу, регресійний аналіз, система кров — тканина.

UDC 615.033.076.9

V. G. Zinkovsky, S. I. Schukin

DEVELOPMENT OF METHODS OF MODEL-INDEPENDENT ANALYSIS OF XENOBIOTICS DISTRIBUTION PROCESSES BETWEEN BLOOD, ORGANS AND TISSUES, AT THEIR SINGLE ADMINISTRATION INTO THE ORGANISM

The model-independent methods of analysis of processes of xenobiotics distribution between blood, organs and tissues are considered. Methods of definition of constants of speed inverse processes of distribution xenobiotics between blood and organism tissues which are used in kinetic schemes of formal pharmacokinetics and constants of diffusion at the phase analysis of pharmacokinetics are discussed. Advantages of the developed combined method of definition of constants distribution on the basis of integrated parameters regressive analysis, that causes an opportunity of quantitative estimation of the process of xenobiotics redistribution in the system blood — organ.

Key words: xenobiotics, constants of distribution, regressions the analysis, the system blood — body.

УДК 612.67(075.9)

З. В. Чумак

ОЦІНКА СТАНУ УРОГЕНІТАЛЬНОЇ СИСТЕМИ У ЖІНОК КЛІМАКТЕРИЧНОГО ВІКУ НА ФОНІ ГІПОТИРЕОЗУ

Одеський державний медичний університет

Вступ

Проблеми патології клімактеричного періоду набувають останнім часом все більшої актуальності. Статистичні дані свідчать, що серед 26,3 млн українських жінок 13,2 млн — це жінки клімактеричного віку [4], а перебіг клімактерію став тяжчим і має тенденцію до поширення в більш молодому віці [8].

Відсутність або досить низький рівень статевих гормонів супроводжується змінами в багатьох органах і системах, в тому числі й в урогенітальній [1; 3; 9]. Порушення, що виникають в сечостатевої системі, належать до середньочасових проявів клімактерію [2; 10], їх частота у жінок віком 50–55 років сягає 50 %. Окрім значного погіршення здоров'я, урогенітальні порушення сприяють різкому зниженню якості життя в постменопаузальному періоді за рахунок розвитку сенільного кольпіту, сухості слизової оболонки, свербежу, диспареунії, нетримання сечі, частого та болісного сечовипускання, рецидивних інфекцій.

У зв'язку з трагедією на ЧАЕС особливої актуальності для України набувають також проблеми тиреоїдології [7]. Чисельність органів і систем, що

реагують на гормони щитоподібної залози, зумовлюють зацікавленість даною проблемою представників різноманітних медичних дисциплін, а зростаюча частота захворювань щитоподібної залози серед населення перетворює цю проблему на першочергову в сучасній ендокринології [4; 5]. За даними деяких авторів, одним із найчастіших захворювань ендокринної системи є гіпотиреоз [7]. У групі жінок старшої вікової категорії поширеність гіпотиреозу може сягати більше 12 %. На фоні дефіциту тиреоїдних гормонів, які абсолютно необхідні для нормального функціонування майже кожної клітини, розвиваються порушення всіх органів та систем, в тому числі й генітального тракту.

Взаємовідношення між репродуктивною та тиреоїдною системами давно привертають увагу дослідників. Проте робіт, присвячених стану урогенітальної системи в клімактерії у жінок зі зниженою функціональною активністю щитоподібної залози, в доступній літературі нами не виявлено. Розуміння біологічних процесів є суттєво важливим, оскільки чітка обґрунтована своєчасна програма профілактики хвороб старості належить до

основних засобів збереження якості життя жінок у клімактеричному віці. Глобальність проблеми очевидна, вона набуває не лише медичного, а й соціального значення і становить теоретичний та практичний інтерес як для загальної клінічної, так і гінекологічної ендокринології.

Метою нашої роботи було оцінити та вивчити особливості анатомо-функціонального стану геніталій у жінок клімактеричного періоду на фоні гіпотиреозу.

Матеріали та методи дослідження

Основну групу склали 57 жінок з гіпотиреозом у клімактеричному періоді, тривалість захворювання становила $(3,72 \pm 1,43)$ року; 59 жінок клімактеричного віку утворили I контрольну групу. Середній вік жінок дорівнював у основній групі $(46,38 \pm 4,52)$ року, в I контрольній групі — $(49,54 \pm 3,24)$ року ($P > 0,05$). Матеріалами дослідження були кров, сеча, піхвові виділення, епітелій піхви та шийки матки.

У жінок обох груп проведено комплексне обстеження. Вивчення урогінекологічного статусу базувалося на анамнезі й результатах гінекологічного огляду, під час якого ви-

значали ступінь розвитку атрофічного вагініту. Візуально та за допомогою кольпоскопії оцінювали стан епітелію піхви, екзоцервіксу, складок слизової оболонки. Визначали час появи і характер виникнення урогенітальних і сексуальних порушень. Характер виділень оцінювали візуально, виконували взяття матеріалу для визначення рН, дослідження флори піхвового секрету, цервікального каналу, уретри, тобто проводили цитологічні та кольпоцитологічні дослідження.

Для діагностики наявності в секреті анаеробних бактерій в комплексі з іншими методами проводили амінотест, оцінку якого здійснювали напівкількісним методом, запропонованим Е. Ф. Кірою (1995) [6].

Результати дослідження та їх обговорення

Для вивчення стану урогенітальної системи у жінок I контрольної та основної груп пацієнок розподілили за періодами клімактерію (перименопаузальний період, постменопаузальний період до 5 ро-



Рисунок. Симптоми урогенітальних порушень у жінок обстежених груп в постменопаузальному періоді, %

ків, постменопаузальний період 5–10 років). Після ретельного вивчення анамнезу звертали увагу на частоту та ступінь вираженості клінічних проявів сечостатевого порушення й занесли їх у спеціально розроблену анкету, потім послідовно аналізували результати (рисунок).

Було виявлено, що у жінок основної групи частота проявів урогенітальних трофічних порушень була значно вищою, ніж у I контрольній групі, особливо ця тенденція зберігалася в пізньому постменопаузальному періоді протягом 5–10 років. Для нас виявилось цікавим з'ясувати можливі механізми такого розподілу клінічних симптомів.

В результаті проведення аналізу кольпоцитологічних даних, нами були встановлені істотні зміни показників в обох групах залежно від гормональної активності яєчників, які виражалися в зниженні частки поверхневих та проміжних клітин, індексів каріопікнозу та еозинофілії й збільшенні кількості парабазальних клітин, що в свою чергу свідчило про розвиток атрофічних процесів у жінок в постменопаузальному віці. У міру збільшення віку постменопаузи атрофічні процеси поглиблювалися до певного стану, особливо у жінок основної групи. В основній групі порівняно з I контрольною виявлено вірогідну різницю ($P < 0,05$) відсоткового вмісту парабазальних клітин у постменопаузальному періоді 5–10 років ($75,91 \pm 4,17$ і $50,14 \pm 3,99$ % відповідно), характерною особливістю була наявність у мазках жінок основної групи в пізньому постменопаузальному періоді поряд з парабазальними клітинами базальних, що підтверджує більш глибокі атрофічні процеси в слизовій оболонці піхви, що знаходяться в прямому зв'язку з естрогенною насиченістю організму. Вірогідної різниці між кольпоцитологічними

показниками у жінок в перименопаузальному та постменопаузальному періоді до 5 років у жінок I контрольної й основної груп виявити не вдалося, що також було нами підтверджено при вивченні стану слизової оболонки у жінок I контрольної та основної груп (табл. 1, 2).

Аналізуючи дані, наведені в табл. 1 і 2, нами було встановлено, що в перименопаузальному періоді у жінок I контрольної та основної груп вона рожевого кольору, рівень рН в середньому становив ($4,03 \pm 1,25$) та ($4,23 \pm 0,44$) відповідно ($P > 0,05$). При вивченні рівнів рН піхвового вмісту встановлена залежність між значенням даного показника й тривалістю постменопаузи. В I контрольній групі вірогідну різницю відносно перименопаузи було отримано в постменопаузальному періоді 5–10 років ($6,54 \pm 0,44$). Зі збільшенням постменопаузального періоду відбувалося зміщення рН в бік лужного середовища, що опосередковано свідчить про прояви неспецифічних запальних процесів. У жінок основної групи також зберігається прямий зв'язок: зі збільшенням постменопаузального віку збільшувався рівень рН, який становив у постменопаузі 5–10 років ($7,89 \pm 0,44$) і майже на 1,35 вище, ніж у жінок I контрольної групи аналогічного віку. У жінок основної групи спостерігалася тенденція до більш суттєвого вираження трофічних процесів у постменопаузальному періоді 5–10 років.

Позитивний амінний тест виявлено в ($11,43 \pm 5,38$) та ($10,53 \pm 4,98$) % жінок, що теж суттєво не відрізняється в обох групах у перименопаузальному періоді та ($61,54 \pm 14,04$) жінок основної й ($57,40 \pm 13,71$) % I контрольної груп в постменопаузальному періоді до 5 років. Дані результати підтверджують зміни в піхвовій екосистемі в бік анаеробних мікроорганізмів і наявності

Показники стану слизової оболонки піхви у жінок I контрольної групи

Показники	Перименопаузальний період, n=38	Постменопаузальний період	
		до 5 років, n=14	5–10 років, n=7
Рівень рН	4,23±0,44	6,23±0,29	6,54±0,44*
Позитивний амінний тест, абс. (%)	4 (10,53±4,98)	8 (57,40±13,71)*	1 (14,29±14,29)
Атрофія слизової оболонки, абс. (%)	—	4 (28,57±12,53)	3 (42,86±20,20)

Примітка. * — вірогідність відносно показника в перименопаузальному періоді.

Таблиця 2

Показники стану слизової оболонки піхви у жінок основної групи

Показники	Перименопаузальний період, n=35	Постменопаузальний період	
		до 5 років, n=13	5–10 років, n=9
Рівень рН	4,03±1,25	5,91±0,53	7,89±0,34*
Позитивний амінний тест, абс. (%)	4 (11,43±5,38)	8 (61,54±14,04)*	3 (33,33±16,67)
Атрофія слизової оболонки, абс. (%)	—	4 (30,77±13,32)	6 (66,67±16,67)**

Примітка. * — вірогідність відносно показника в перименопаузальному періоді ($P < 0,05$); ** — вірогідність відносно показника в I контрольній групі ($P < 0,05$).

ті продуктів їх метаболізму. Вірогідної різниці між показниками обох груп нами не спостерігалось, але деяка тенденція до більш глибоких порушень у мікробіоценозі піхви проявилась у жінок з гіпофункцією щитоподібної залози.

Атрофічний стан слизової оболонки був підтверджений кольпоскопічною картиною. Результати кольпоскопії продемонстрували наявність помірних атрофічних змін (в основному помірного ступеня) у постменопаузальному періоді до 5 років ($28,57 \pm 12,53$) % жінок I контрольної групи та ($30,77 \pm 13,32$) % жінок основної групи, що проявлялось блідістю слизової оболонки, її стоншенням, видимістю субепітеліальної судинної сітки, іноді дрібними крововиливами. Жінки скаржилися на сухість у піхві, інколи свербіж, утруднення під час статевого життя.

У постменопаузальному періоді 5–10 років переважав тяжкий ступінь атрофії слизової оболонки піхви, що виявлено у ($42,86 \pm 20,20$) % жінок I контрольної групи та ($66,67 \pm 16,67$) % жінок основної групи. Кольпоскопічна картина характеризувалася наявністю ділянок (зон) трансформації, які мали своєрідний вигляд — нечіткі межі на фоні нерівномірно стоншеного епітелію, мізерний судинний малюнок, вони не забарвлювалися при проведенні проби Шиллера й нагадували основу лейкоплакції. На відміну від останньої дистрофія шийки матки у жінок основної групи в постменопаузальному віці характеризувалася такими цитологічними особливостями: вакуолізацією цитоплазми різного ступеня вираженості, що була представлена поодинокими та/або численними великими вакуолями, збільшенням ядра з ознаками коагуляційного некрозу й ознаками, властивими процесу аутолізу клітин.

Численними дослідженнями було встановлено, що атро-

фічні процеси піхви можуть бути фоном для подальшого інфікування вказаної системи й призводити до тривалого хронічного перебігу запальних процесів, виникнення різних урогенітальних, сексуальних й трофічних порушень. В зв'язку з цим, особливістю клінічного перебігу вікової патології піхви та шийки матки є часте інфікування стоншених, атрофічних тканин. Під час докладного вивчення стану слизової оболонки піхви та шийки матки нами було встановлено, що у більшості жінок у постменопаузальному періоді спостерігаються ознаки неспецифічного хронічного запального процесу, який в більшості пацієнтів I контрольної групи та основної групи клінічно проявлявся сухістю й свербінням у ($37,28 \pm 6,30$) та ($50,09 \pm$

$6,62$) % відповідно; диспареунією — ($19,05 \pm 8,86$) і ($54,55 \pm 10,87$) %; рецидивними піхвовими інфекціями — ($23,72 \pm 5,54$) та ($45,45 \pm 10,87$) %; дизуричними явищами — ($52,38 \pm 11,17$) і ($81,82 \pm 8,42$) % (див. рисунок). Даний процес характеризувався певними ознаками запалення: лейкоцитозом до 40 у полі зору, змішаною флорою, яка мікроскопічно була представлена коками й паличками.

На нашу думку, розвиток неспецифічних запальних процесів у шийково-піхвовій екосистемі жінок у постменопаузальному періоді можна розглядати як закономірний прояв вікового дефіциту естрогенів, що призводить до зниження захисних функцій багаточарового плоского епітелію та ускладнюється, в свою чергу, наявністю гіпотиреозу.

Висновки

У постменопаузальному періоді на фоні гіпотиреозу наявні особливості атрофічних змін слизової оболонки піхви, які полягають у такому: у постменопаузальному періоді тривалістю до 5 років атрофічні процеси виражені незначною мірою, оскільки на фоні гіпотиреозу менопауза настає раніше ніж у жінок в загальній популяції. Очевидно, в більш молодому віці зберігаються адаптаційні механізми в організмі, що і забезпечує протекторний ефект на певний час. Проте у постменопаузальному віці тривалістю від 5 до 10 років атрофічні процеси у жінок з гіпофункцією щитоподібної залози виражені значною мірою. Можемо припустити, що реалізація взаємозв'язку між гіпотиреозом та гіпоестрогенією здійснюється:

— на клітинному рівні, оскільки тиреоїдні гормони стимулюють тканинне дихання, підвищують чутливість клітин до впливу різних факторів (нейрогормональних, ферментативних, цитокінових), в тому числі й статевих стероїдів;

— окрім того, регулювальний тиреоїдний вплив відновлює чутливість периферичних тканин завдяки нормалізації

рецепції, порушення якої в клітинах урогенітальної системи може відбуватися як при гіпотиреозі, так і при гіпоестрогенії;

— слід враховувати також наявність порушення периферичного кровопостачання при гіпотиреоїдних станах за рахунок набряку судинної стінки та гіперхолестеринемії;

— наявність вторинного імунодефіциту, який розвивається на фоні гіпотиреозу й сприяє рецидивуванню інфекційних процесів;

— порушення метаболізму в м'язах при гіпотиреозі спричинює міопатію, вона теж може ускладнювати розвиток атрофічних процесів у м'язах тазового дна, детрузорах сечового міхура, що виникають за рахунок гіпоестрогенії в постменопаузальному періоді.

Таким чином, для з'ясування механізмів виникнення змін в урогенітальній системі у жінок клімактеричного періоду на фоні гіпотиреозу необхідно поглиблене вивчення усіх ланок піхвової екосистеми у цих жінок і у більшій кількості досліджень.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Балан В. Е.* Применение заместительной гормонотерапии для лечения атрофического цистоуретрита

при урогенитальных расстройствах в климактерии // *Акушерство и гинекология.* — 1999. — № 3. — С. 60-61.

2. *Балан В. Е.* Урогенитальные расстройства в климактерии // *Акушерство и гинекология.* — 1998. — № 6. — С. 12-14.

3. *Балан В. Е., Сметник В. П.* Урогенитальные расстройства в климактерии. — М., 1998. — 16 с.

4. *Здоров'я населення та діяльність галузі охорони здоров'я України в 1990–1999 рр.:* Стат.-аналіт. довідник. — К., 2000. — 205 с.

5. *Кандор В. И.* Молекулярно-генетические аспекты тиреоидной патологии // *Пробл. эндокринологии.* — 2001. — Т. 47, № 5. — С. 3-10.

6. *Кира Е. Ф.* Заместительная гормональная терапия урогенитальных расстройств у женщин старшей возрастной группы // *Пробл. репродукции.* — 1996. — № 3. — С. 44-49.

7. *Олійник В. А.* Щитовидна залоза та наслідки аварії на ЧАЕС // *Лікування та діагностика.* — 1996. — № 1. — С. 41-44.

8. *Сольський Я. П., Татарчук Т. Ф.* Проблема клімаксу в Україні // *ПАТ.* — 1997. — № 6. — С. 72-76.

9. *An epidemiological study of urinary incontinence and related urogenital symptoms in elderly women / U. Molander, I. Milson, P. Ekelund et al. // Maturitas.* — 1998. — N 12. — P. 51-60.

10. *Bachmann G. A.* Urogenital health in the US and the future role of the E₂ vaginal ring // *Acta ObstetGynecol. Scand.* — 1999. — Vol. 76, N 167/1. — P. 16-22.

УДК 612.67(075.9)

З. В. Чумак

ОЦІНКА СТАНУ УРОГЕНІТАЛЬНОЇ СИСТЕМИ У ЖІНОК КЛІМАКТЕРИЧНОГО ВІКУ НА ФОНІ ГІПОТИРЕОЗУ

У зв'язку із збільшенням тривалості життя жінок все більшої актуальності набувають проблеми розвитку патологічних станів у клімактеричному періоді. Одними із таких порушень, що виникають внаслідок дефіциту естрогенів, є урогенітальні розлади. Інтерес становить вивчення розвитку даної патології в клімактеричному періоді у жінок з гіпофункцією щитоподібної залози.

Нами вивчалися структура, ступінь вираженості, частота виникнення розладів сечостатевої системи у жінок з гіпотиреозом — основна група (n=57) та у жінок з непошкодженою функціональною активністю щитоподібної залози — I контрольна група (n=59) відповідно до тривалості постменопаузального періоду.

Отримані дані дозволяють зробити висновок, що у жінок з гіпотиреозом наявні виражені атрофічні процеси у постменопаузальному періоді, що триває 5–10 років.

Ключові слова: клімактерій, гіпотиреоз, урогенітальні розлади.

UDC 612.67(075.9)

Z. V. Chumak

ESTIMATION OF THE STATE OF CLIMACTERIC AGED WOMEN'S UROGENITAL SISTEM AT HYPOTHYROIDISM BACKGROUND

In connection with the increase of women's life duration, problems of the development of pathologic states during the climacteric period become more relevant. One of such damages, that appear to be the result of the estrogen deficiency, is the uro-genital disorder. Study of the development of this pathology in climacteric aged women with hypofunction of thyroid gland makes a great interest.

We've been studying the structure, the degree of intensity, the frequency of appearance of the urogenital disorders in women with hypothyroidism — the main group (n=57) and in women with the normal functional activity of the thyroid gland — I control group (n=59), according to the duration of the postmenopausal period.

The facts let us make the conclusion that there are evident atrophic processes during the 5–10 year postmenopausal period in women with hypothyroidism.

Key words: climacteric, hypothyroidism, urogenital disorders.

ВПЛИВ ЗУБНОГО ЕЛІКСИРУ З ІЗОФЛАВОНАМИ НА САЛІВАЦІЮ І БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ СЛИНИ ПРИ СТОМАТИТІ

Інститут стоматології АМН України, Одеса

Майже 20 % стоматологічних хворих мають різноманітні порушення функції слизової оболонки порожнини рота (СОПР), які досить часто завершуються розвитком стоматитів [1].

Відомо, що стан СОПР значною мірою залежить від характеру салівації та біохімічних показників слини [1–3], яка, як відомо, містить велику кількість біологічно активних речовин, серед яких калікреїн, фактор росту епідермісу, лізоцим і багато інших, які прямо впливають на функцію СОПР [4; 5].

Тому пошук речовин, що впливають на функціональну активність слинних залоз, може бути корисним у лікуванні стоматитів. Особливу увагу привертають біофлавоноїди, і зокрема ізофлавоноїди [6].

Метою даної роботи є вивчення впливу зубного еліксиру, який містить ізофлавоноїди, на салівацію і склад слини у хворих на стоматит.

Матеріали та методи дослідження

Змішану нестимульовану і стимульовану слину збирали у 10 здорових осіб обох статей віком 25–40 років у відповідності з методикою [7]. Слину також збирали у 28 хворих на стоматит (червоний плескатий лишай в ерозивно-виразковій формі) віком 25–65 років обох статей з давністю захворювання від 1,5 до 5 років. Хворі скаржилися на різкі болі в роті, печію та сухість. При огляді СОПР відмічалися гіперемія,

набряк, наявність кількох ерозій або виразок полігональної форми на фоні сітки Уетхема. Найчастіше ерозивно-виразкові елементи локалізувалися на слизовій оболонці щоки, бічних поверхнях язика.

Усіх хворих було поділено на 2 групи.

У I групі (базовій) кількістю 10 чоловік застосовувалася лише базова терапія — загальна та місцева. Загальна терапія включала прийом аевіту по 1 драже двічі на день протягом місяця, а також гомеопатичні краплі «Псоринохель» по 10 крапель тричі на день. Місцева терапія включала: систематичне застосування гігієнічних полоскань 0,05%-м розчином хлоргексидину біглюконату 4–5 разів на день і застосування трипсину в кількості 0,01 г на 10 мл 0,25%-го розчину новокаїну, а також мазі «Солкосерил», яку наносили на слизову оболонку 3 рази на день до повної епітелізації протягом 14 днів.

У II групі (дослідній) у кількості 18 осіб застосовували, крім базової терапії, зубний еліксир «Ексоидент-1», який містить соєві ізофлавоноїди, 1 столову ложку на півсклянки води для полоскання порожнини рота 4 рази на день після їжі. Слину збирали до початку лікування і через 1 міс.

У нестимульованій слині визначали вміст білка [8], загальну протеолітичну активність (ЗПА) за розщепленням казеїну при рН 7,6 [9], лужну фосфатазу (ЛФ) за методом [10], активність каталази [11],

вміст малонового діальдегіду (МДА) [12] і концентрацію кальцію [13]. Результати досліджень оброблені з урахуванням t-критерію Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

При стоматиті суттєво збільшується нестимульована салівація та спостерігається явна тенденція до зниження стимульованої салівації (табл. 1). Базове лікування не знижує нестимульованої салівації та суттєво не підвищує стимульовану. Тим же часом застосування зубного еліксиру «Ексоидент-1» практично нормалізує як нестимульовану, так і стимульовану салівацію. Дані табл. 1 свідчать про позитивний вплив соєвих ізофлавоноїдів на стан СОПР і функціональну активність великих слинних залоз.

Про це свідчать і дані біохімічного дослідження слини, наведені в табл. 2. У хворих на стоматит суттєво збільшується в стимульованій слині вміст білка, МДА і ЗПА, але знижуються активність ЛФ і концентрація кальцію.

Комплексне лікування хворих на стоматит (базове лікування + «Ексоидент-1») приводить, значною мірою, до нормалізації біохімічних показників. Так, знижується вміст білка, МДА, ЗПА, підвищується вміст кальцію, активність ЛФ і каталази. Слід наголосити, що ЗПА і вміст МДА в слині є показниками запального процесу в ротовій порожнині [14–16], тому їх зниження

Таблиця 1

Стан саливації у хворих на стоматит до і після лікування, мл/хв

Група дослідження	Нестимульована слина		Стимульована слина	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
I. Здорові, n = 10	0,58±0,05	—	1,62±0,14	—
II. Хворі на стоматит (базове лікування), n = 10	0,76±0,06 P<0,05	0,86±0,09 P<0,05	1,28±0,10 0,1>P>0,05	1,40±0,11 P>0,5
III. Хворі на стоматит (базове лікування + «Ексоидент-1»), n = 18	0,79±0,08 P<0,05	0,63±0,05 P>0,06 P ₁ <0,05	1,25±0,12 0,1>P>0,05	1,64±0,13 P>0,9 P ₁ >0,05

Примітка. У табл. 1, 2: P — вірогідність порівняно з I групою; P₁ — вірогідність порівняно з II групою.

Таблиця 2

Біохімічні показники нестимульованої слини у хворих на стоматит до і після лікування з використанням зубного еліксиру з ізофлавонами

Показники	Здорові	Хворі на стоматит	
		До лікування	Після лікування
Білок, г/л	1,70±0,15	2,64±0,24 P<0,05	2,11±0,19 P>0,05 P ₁ >0,05
ЗПА, мккат/л	7,20±0,58	11,40±1,10 P<0,05	8,50±1,00 P>0,3 0,1>P ₁ >0,05
ЛФ, нкат/л	110,0±10,0	63,7±6,7 P<0,01	86,1±11,0 P>0,05 P ₁ >0,05
МДА, мкмоль/л	0,52±0,02	1,05±0,09 P<0,01	0,80±0,08 P<0,05 P ₁ <0,05
Каталаза, мкат/л	0,11±0,01	0,10±0,02 P>0,5	0,15±0,02 P>0,05 P ₁ >0,05
Кальцій, ммоль/л	1,23±0,10	0,30±0,04 P<0,001	0,48±0,06 P<0,001 P ₁ <0,05

після лікування свідчить про позитивний вплив лікування.

Рівень ЛФ слини є показником функціональної активності малих слинних залоз, розміщених у слизовій оболонці [15]. Тому тенденція до збільшення активності цього ферменту вказує на нормалізацію функції залоз.

Концентрація кальцію в слині залежить, головним чином, від функції великих слинних залоз [3]. Судячи з отриманих даних, вона значно пригнічена при стоматиті, а проведене лі-

кування не повністю поновлює функцію слинних залоз. Хоча позитивна тенденція після лікування спостерігається.

Як позитивний факт слід відмітити збільшення активності в слині антиоксидантного ферменту каталази.

Висновки

При стоматиті відмічається збільшення нестимульованої саливації, загальної протеолітичної активності, вмісту білка і малонового діальдегіду в слині. Одночасно спосте-

рігається зниження концентрації кальцію та лужної фосфатази, які є індикаторами функціональної активності великих і малих слинних залоз. Проведене комплексне лікування з використанням зубного еліксиру, який містить соєві ізофлавонони, спричинило нормалізуючий ефект на саливацію та біохімічні показники слини.

ЛІТЕРАТУРА

1. Львова Л. В. Печальное лидерство // Стоматолог. — 2004. — № 4. — С. 4-8.
2. Remmerbach T. W. Пониженное слюновыделение. Причины и следствия // Квинтэссенция. — 2002. — № 2. — С. 33-43.
3. Слюнные железы (биохимия, физиология, клинические аспекты) / Л. М. Тарасенко, Г. А. Суханова, В. П. Мищенко, К. С. Непорада. — Томск: Изд-во НГЛ, 2002. — 124 с.
4. Сукманский О. И. Биологически активные вещества слюнных желез. — К.: Здоров'я, 1991. — 112 с.
5. Денисов А. П. Слюнные железы. Слюна. — М., 2000. — 125 с.
6. Левицкий А. П., Макаренко О. А., Сукманский О. И. Фитоэстрогены (биохимия, фармакология, применение в медицине). — Одесса, 2002. — 96 с.
7. Влияние зубного эликсера с фитоэстрогенами на саливацию у больных пародонтитами / Л. И. Гридина, В. В. Голобородько, О. А. Макаренко, А. П. Левицкий // Вісн. стоматології. — 2003. — № 2. — С. 13-15.
8. Protein measurement with Folin phenol reagent / O. H. Lowry, N. J. Rosebrough, A. L. Farr, R. J. Randall // J. Biol. Chem. — 1951. — Vol. 193. — P. 265-275.
9. Калликреины и неспецифические протеазы в слюне больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки / А. П. Левицкий, В. М. Коновец, И. Ф. Львов и др. // Вопр. мед. химии. — 1973. — Т. 19, № 6. — С. 633-638.
10. Левицкий А. П., Марченко А. И., Рыбак Т. Л. Сравнительная оценка трех методов определения активности фосфатаз слюны // Лабор. дело. — 1973. — № 10. — С. 624-625.
11. Гурин С. В. Модификация метода определения активности каталазы в биохимических субстратах // Лабор. диагностика. — 1999. — № 4. — С. 45-46.
12. Стальная И. Д., Гаршивили Т. Г. Метод определения малонового диаль-

дегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии. — М.: Медицина, 1997. — С. 66-68.

13. Колб В. Г., Камышиников В. С. Справочник по клинической химии. — Минск: Беларусь, 1982. — С. 281-283; 268-272.

14. Скиба В. Я. Патогенетичні принципи терапії ерозивно-виразкових уражень слизової оболонки ротової порожнини: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — К., 1996. — 48 с.

15. Барабаш Р. Д. Энзимологические механизмы в патогенезе воспали-

тельно-дистрофического поражения пародонта: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1981. — 40 с.

16. Воскресенский О. Н., Ткаченко Е. К. Роль перекисного окисления липидов в патогенезе пародонтита // Стоматология. — 1991. — № 4. — С. 5-10.

УДК 616.831-616.311-03.055.2

В. М. Почтар, О. А. Макаренко

ВПЛИВ ЗУБНОГО ЕЛІКСИРУ З ІЗОФЛАВОНАМИ НА САЛІВАЦІЮ І БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ СЛИНИ ПРИ СТОМАТИТІ

У 10 здорових і 28 хворих на стоматит (червоний плесканий лишай) було вивчено стан салівації та біохімічні показники слини до і після комплексного лікування з застосуванням зубного еліксиру, який містить соєві ізофлавонони («Еккодент-1»). Встановлено, що при стоматиті збільшуються нестимульована салівація, загальна протеолітична активність, вміст білка і МДА. Одночасно знижується стимульована салівація, активність лужної фосфатази, вміст кальцію. Застосування еліксиру з ізофлавононами значною мірою нормалізує показники салівації та слини.

Ключові слова: стоматит, слина, білок, протеази, фосфатаза, пероксидація, ізофлавонони, зубний еліксир.

UDC 616.831-616.311-03.055.2

V. M. Pochtar, O. A. Makarenko

THE INFLUENCE OF DENTIFRICE WATER WITH ISOFLAVONES ON SALIVATION AND BIOCHEMICAL INDICES OF SALIVA UNDER STOMATITIS

The state of salivation and biochemical indices of saliva before and after the complex treatment with the use of dentifrice water, containing soy isoflavones ("Efsodent-1"), was studied in 10 healthy people and 28 patients with stomatitis (lichen ruber planus). Unstimulated salivation, general proteolytic activity, contents of protein and MDA were to increase under stomatitis. At the same time stimulated salivation, activity of alkaline phosphatase, contents of calcium reduce. The use of the dentifrice water with isoflavones normalizes substantially the mentioned indices of salivation and saliva.

Key words: stomatitis, saliva, protein, proteases, phosphatase, peroxidation, isoflavones, dentifrice water.

УДК 616.12-008.331.1:616.127

С. А. Тихонова, канд. мед. наук

СТАН NO-СИСТЕМИ У НОРМОТЕНЗИВНИХ І ГІПЕРТЕНЗИВНИХ ЧОЛОВІКІВ МОЛОДОГО ВІКУ ЗАЛЕЖНО ВІД УСПАДКОВАНОЇ СХИЛЬНОСТІ ДО АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Одеський державний медичний університет

Вступ

При артеріальній гіпертензії (АГ) багато патогенетичних механізмів її розвитку та прогресування зумовлені ендотеліальною дисфункцією (ЕД), насамперед порушеннями NO-системи [1; 2]. Проте дотепер залишається без відповіді питання, що має бути першочерговим — підвищення артеріального тиску (АТ) чи ушкодження ендотеліальної регуляції судинного тону. Відомо, що підвищення АТ призводить до

змін ендотеліальної функції. В ендотелії є рецептори, які здатні перетворювати механічні стимули (напругу зсуву на ендотелії) та регулювати рівень ендотеліальної NO-синтази [2; 3]. Вважається, що ЕД відіграє важливу роль у формуванні АГ у дітей та підлітків [4]. Відомо також, що порушення L-аргінінзалежної продукції NO може бути зареєстроване у нормотензивних осіб. Це, можливо, є проявом первинного генетичного дефекту, який лежить в основі

формування та закріплення АГ [5]. Отже, вивчення порушень метаболізму NO та оцінка їхньої прогностичної значущості в осіб молодого віку з ризиком виникнення АГ є цілком актуальними [1; 2; 5].

Мета дослідження — оцінка вмісту стабільних метаболітів NO (NO_2^- і NO_3^-) у плазмі та еритроцитах, активності NO-синтази (NOS) еритроцитів у нормотензивних та гіпертензивних чоловіків молодого віку залежно від успадкованої схильності до АГ (УСАГ).

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 82 чоловіки віком від 20 до 35 років із зафіксованими епізодами підвищення АТ більше 130/80 мм рт. ст. та менше 160/100 мм рт. ст. при двох вимірюваннях з інтервалом 2–4 тиж. У дослідження не залучали пацієнтів із симптоматичним підвищенням АТ, яким застосовують або застосовували антигіпертензивну терапію, із захворюваннями, які спричиняють порушення функції ендотелію. Всім пацієнтам в амбулаторних умовах було проведено добове моніторування АТ (ДМАТ) за стандартним протоколом з оцінкою рівнів АТ за критеріями O'Brien [6] та з урахуванням «навантаження тиском» [7]. За результатами ДМАТ обстежені були розподілені на 2 групи: 1-ша — нормотензивні, 2-га — гіпертензивні пацієнти. В кожній групі були виділені підгрупи: підгрупа А — особи без УСАГ та підгрупа Б — пацієнти з УСАГ. Позитивною вважалася УСАГ, якщо пацієнт мав двох або більше родичів першого ступеня спорідненості з АГ і/або родича, який переніс інсульт у віці до 45 років. Групи та підгрупи були зіставленими за віком, індексом ма-

си тіла, частотою тютюнопаління, а підгрупи гіпертензивних пацієнтів (2А та 2Б) — також за рівнями АТ, отриманими при ДМАТ, та тривалістю періоду підвищення АТ.

Взяття крові для дослідження проводили вранці після нічного сну та перерви в прийомі їжі в 10–12 год. Стан NO-системи аналізували шляхом визначення вмісту стабільних метаболітів NO (NO_2^- і NO_3^-) в плазмі та гемолізаті еритроцитів [8]. Активність NOS визначали в реакційній суміші методом спектрофотометрії при 340 нм за зменшенням вмісту $\text{NADPH}+\text{H}^+$ [9]. Реакцію запускали внесенням у суміш 0,1 мл гемолізату еритроцитів.

Результати дослідження обробляли статистично із розрахунком середнього значення (М) та стандартного відхилення ($\pm\text{SD}$), а також довірчого інтервалу, що використовувався для оцінки ступеня вірогідності відмінностей (Р) за допомогою t-критерію Стьюдента. Відмінності вважалися статистично вірогідними при $P<0,05$. Для оцінки зв'язку між показниками використовували коефіцієнт кореляції r. Розрахунки проводили за допомогою програми Microsoft Office Excel-2003.

Результати дослідження та їх обговорення

Наведені в таблиці дані демонструють, що у нормотензивних чоловіків з УСАГ (підгр. 1Б) порівняно з пацієнтами без УСАГ (підгр. 1А) вміст NO_2^- , NO_3^- , їхня сумарна концентрація в плазмі та еритроцитах, а також активність NOS були вірогідно нижчими.

У гіпертензивних пацієнтів з УСАГ (підгр. 2Б) порівняно з особами без УСАГ (підгр. 2А) зареєстроване невірогідне зниження NO_2^- в плазмі, а в еритроцитах — вірогідне зниження вмісту NO_3^- , сумарної концентрації NO_2^- та NO_3^- й активності NOS. Для пацієнтів підгрупи 2Б виявлена вірогідна негативна кореляційна залежність між сумарною концентрацією метаболітів NO в плазмі та еритроцитах і рівнем середньодобового систолічного АТ ($r = -0,681$, $P<0,05$ і $r = -0,614$, $P<0,05$ відповідно), а також середньодобовими значеннями АТ середнього ($r = -0,541$, $P<0,05$). Активність NOS залежала від рівня середньодобового діастолічного АТ ($r = -0,549$, $P<0,05$) та варіабельності пульсового середньодобового АТ ($r = -0,623$, $P<0,05$). Виявлена слабка, але вірогідна пряма кореляційна залеж-

Таблиця

Вміст стабільних метаболітів NO в плазмі та еритроцитах і активність NO-синтази еритроцитів у нормотензивних та гіпертензивних чоловіків залежно від успадкованої схильності до АГ

Показник	1-ша група		2-га група	
	1А підгрупа, n = 12	1Б підгрупа, n = 14	2А підгрупа, n = 26	2Б підгрупа, n = 30
Плазма крові				
NO_2^- , г/л	0,004 \pm 0,001	0,001 \pm 0,001*	0,032 \pm 0,024	0,004 \pm 0,003
NO_3^- , г/л	0,594 \pm 0,030	0,060 \pm 0,030*	0,127 \pm 0,003 ^Δ	0,129 \pm 0,016 ^Δ
$\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$, г/л	0,598 \pm 0,031	0,061 \pm 0,031*	0,159 \pm 0,027 ^Δ	0,133 \pm 0,019 ^Δ
Еритроцити				
NO_2^- , г/л	0,013 \pm 0,002	0,003 \pm 0,002*	0,043 \pm 0,027	0,016 \pm 0,013
NO_3^- , г/л	0,049 \pm 0,039	0,003 \pm 0,002*	0,259 \pm 0,035 ^Δ	0,035 \pm 0,027**
$\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$, г/л	0,062 \pm 0,040	0,006 \pm 0,004*	0,302 \pm 0,062 ^Δ	0,051 \pm 0,040*** ^Δ
NOS, ммоль/с · мл	4,13 \pm 0,32	2,93 \pm 0,28*	4,75 \pm 0,31	3,01 \pm 0,19**

Примітка. * — вірогідність відмінностей у підгрупах 1А і 1Б (нормотензивні); ** — у підгрупах 2А і 2Б (гіпертензивні); ^Δ — у підгрупах 1А і 2А, 1Б і 2Б.

ність між активністю NOS та рівнем середньодобового пульсового АТ ($r = 0,273$, $P = 0,002$). В підгрупі 2А найбільш значуща негативна кореляційна залежність встановлена між рівнями середньодобового діастолічного АТ та сумарною концентрацією метаболітів NO в еритроцитах ($r = -0,643$, $P < 0,05$), між рівнями середньодобового пульсового АТ і сумарною концентрацією метаболітів NO в плазмі ($r = -0,564$, $P < 0,05$).

Отримані результати збігаються з даними літератури щодо ролі порушень NO-системи у формуванні АГ [1; 2; 4; 5]. Разом з цим зниження концентрації стабільних метаболітів NO та активності NOS виявлено у нормотензивних осіб з УСАГ, що підтримує припущення щодо генетично детермінованого порушення NO-синтазної активності у цієї категорії пацієнтів.

Порівняння змін у стані NO-системи у нормотензивних (підгр. 1А) та гіпертензивних осіб (підгр. 2А) без УСАГ виявило деякі вірогідні відмінності. При підвищенні АТ у пацієнтів підгрупи 2А відбувається зменшення в плазмі сумарної концентрації метаболітів NO (в 3,8 разу) за рахунок зменшення концентрації NO_3^- (в 4,7 разу). Разом з цим концентрація цих компонентів вірогідно збільшується в еритроцитах, що призводить до збільшення співвідношення вмісту NO_3^- в еритроцитах відносно плазми вдвічі порівняно з нормотензивними пацієнтами ($P < 0,05$). Така динаміка показників супроводжується тенденцією до зростання активності NOS.

У гіпертензивних пацієнтів (підгр. 2Б) порівняно з нормотензивними (підгр. 1Б) з УСАГ були виявлені протилежні зміни. Так, було зареєстроване вірогідне збільшення сумарної концентрації метаболітів NO в плазмі (в 2,2 разу) та в еритроцитах (в 8,5 разу), збільшен-

ня співвідношення вмісту NO_3^- в еритроцитах відносно плазми в 5,4 разу, NO_2^- — в 1,3 разу. Вірогідної динаміки активності NOS не виявлено.

Для пояснення отриманих результатів слід підкреслити, що в нашому дослідженні у гіпертензивних пацієнтів, за даними ДМАТ, була виявлена лабільна АГ. Пацієнти з УСАГ (2Б підгрупа) в 69,3 % випадків мали індекс «навантаження тиском» для середньодобового систолічного та діастолічного АТ в межах 25–50 %, а особи без УСАГ (2А підгрупа) — в 80 %. У зв'язку з цим, збільшення у них концентрації стабільних метаболітів NO може пояснюватися значними резервними можливостями системи синтезу оксиду азоту. Тобто першою реакцією на підвищення судинного тону є збільшення продукції NO та його депонування в еритроцитах. Еритроцити як донори NO відіграють важливу роль у забезпеченні судинного тону при АГ [1; 2]. Стабілізація NO відбувається шляхом його включення в динітрозольні комплекси заліза, які утворюють фізіологічно активні депо та в подальшому, коли зростає потреба, вивільнюють NO [1; 2; 10].

Вважається, що збільшення продукції NO може запобігати підвищенню внутрішньоклітинної концентрації Ca^{2+} при АГ та обмежувати його ушкоджуючу дію на серце та судини [1; 2; 5]. Деякі автори вважають, що еритроцити містять кальційзалежну ендотеліальну ізоформу NOS [10]. Активність ендотеліальної NOS також регулюється концентрацією Ca^{2+} [1; 2], що, можливо, зумовлює значне збільшення метаболітів NO в еритроцитах гіпертензивних пацієнтів обох підгруп.

У спонтанно гіпертензивних щурів (модель первинної гіпертензії) виявлені генетично детерміновані ушкодження біохімічного гомеостазу, внаслідок яких активується неокис-

ний (аргіназний) та пригнічується окисний (NO-синтазний) шлях метаболізму L-аргініну — основного субстрата NO [11]. Недостатня активність NOS у гіпертензивних осіб з УСАГ (2Б підгрупа) і разом з цим підвищення концентрації метаболітів NO в плазмі порівняно з пацієнтами без УСАГ (2А підгрупа), можливо, є відображенням цього біохімічного дисбалансу. Зменшення вмісту нітритів / нітратів у плазмі осіб без УСАГ (2А підгрупа) може бути також обумовлене його конкурентним зв'язуванням в умовах підвищеного утворення вільних радикалів та пригнічення індукційної NOS [1; 2; 5].

Таким чином, отримані в нашому дослідженні дані свідчать про порушення функціонування NO-системи у чоловіків молодого віку з лабільним підвищенням АТ. Характер цих змін залежить від УСАГ. Все це диктує необхідність детального вивчення механізмів формування порушень NO-системи й оцінки їхньої прогностичної значущості щодо подальшої стабілізації АГ.

Висновки

1. Встановлено знижений базальний рівень стабільних метаболітів оксиду азоту в плазмі та еритроцитах, а також зменшення NO-синтазної активності еритроцитів у нормотензивних чоловіків молодого віку з успадкованою схильністю до АГ.

2. При підвищенні АТ в осіб з успадкованою схильністю до АГ не відбувається достатньої активації NO-синтази, а стабільні метаболіти оксиду азоту депонуються в еритроцитах більшою мірою, ніж у гіпертензивних осіб без сімейного анамнезу АГ.

3. У чоловіків молодого віку з лабільним підвищенням АТ і з успадкованою схильністю до АГ неокисна активація

системи оксиду азоту в плазмі може бути одним із перших механізмів адаптації серцево-судинної системи до зростання вазоконстрикції.

ЛІТЕРАТУРА

1. Визир А. Д., Визир В. А., Березин А. Е. Дисфункция эндотелия и ремоделирование сосудов при артериальной гипертензии: прогностическое значение и перспективы лечения (обзор литературы) // Журн. АМН України. — 2001. — Т. 7, № 3. — С. 524-535.
2. Коркушко О. В., Лишневская В. Ю. Эндотелиальная дисфункция. Клинические аспекты проблемы // Кровообіг та гемостаз. — 2003. — № 2. — С. 4-15.
3. Influence of oscillatory and unidirectional flow environments on the expression of endothelin and nitric oxide synthase in cultured endothelial cells / T. Ziegler, K. Bouzourune, V. J. Harrison et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 1998. — Vol. 18, Suppl. 5. — P. 686-692.
4. Goonaskera C. D., Dillon M. J. Vascular endothelium and nitric oxide in childhood hypertension // *Pediatr. Nephrol.* — 1998. — N 12 (8). — P. 676-689.
5. The role of endothelium in human hypertension / S. Taddei, A. Viridis, L. Chiadoni, A. Salvetti // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* — 1998. — N 7, Suppl. 2. — P. 203-209.
6. Значення добового моніторингування артеріального тиску для діагностики і лікування артеріальної гіпертензії: Метод. рекомендації / Ю. М. Сіренко, Г. Д. Радченко, В. М. Граніч та ін. — К., 2001. — 15 с.
7. Котовская Ю. В., Кобалава Ж. Д. Суточное мониторирование артериального давления в клинической практике: не переоцениваем ли мы его значение? // *Артериальная гипертензия.* — 2004. — Т. 10, № 1. — С. 5-12.
8. Analysis of nitrate, nitrite and [¹⁵N] nitrate in biological fluids / L. C. Green, D. A. Wagner, J. Glogowski et al. // *Anal. Biochem.* — 1982. — Vol. 32, N 1. — P. 57-61.
9. Сумбаев В. В., Ясинская И. М. Влияние ДДТ на активность синтазы оксида азота в печени, легких и головном мозге крыс // *Совр. пробл. токсикологии.* — 2000. — № 3. — С. 3-7.
10. Chen L. J., Mehta J. L. Evidence for presence of L-arginin-nitric oxide pathway in human red blood cells: relevance in effect of red blood cells on platelet function // *Cardiovasc. Pharmacology.* — 1998. — Vol. 32, N 1. — P. 57-61.
11. *Порушення* ендотелій залежних судинних реакцій, аргіназного та NO-синтазного шляхів обміну L-аргініну при артеріальній гіпертензії / В. Ф. Сагач, О. В. Базілюк, А. В. Коцюрба, О. М. Буханевич // *Фізіол. журнал.* — 2000. — Т. 46, № 3. — С. 3-12.

УДК 616.12-008.331.1:616.127

С. А. Тихонова

СТАТУС NO-СИСТЕМИ У НОРМОТЕНЗИВНИХ І ГІПЕРТЕНЗИВНИХ ЧОЛОВІКІВ МОЛОДОГО ВІКУ ЗАЛЕЖНО ВІД УСПАДКОВАНОЇ СХИЛЬНОСТІ ДО АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Оцінена концентрація стабільних метаболітів NO (NO₂⁻ і NO₃⁻) в плазмі та еритроцитах, активність NO-синтази еритроцитів у 26 нормотензивних та 56 гіпертензивних (за даними добового моніторингування АТ) чоловіків віком від 20 до 35 років залежно від успадкованої схильності до АГ. Встановлено зниження базального рівня стабільних метаболітів оксиду азоту в плазмі та еритроцитах, а також зменшення NO-синтазної активності еритроцитів у нормотензивних пацієнтів із успадкованою схильністю до АГ. При підвищенні АТ у цих пацієнтів не відбувається достатньої активації NO-синтази, а стабільні метаболіти оксиду азоту депонуються в еритроцитах більшою мірою, ніж у гіпертензивних осіб без сімейного анамнезу АГ. У чоловіків молодого віку з лабільним підвищенням АТ та з успадкованою схильністю до АГ неокисна активація системи оксиду азоту в плазмі може бути одним із перших механізмів адаптації серцево-судинної системи до зростання вазоконстрикції.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, ендотеліальна дисфункція, оксид азоту, спадковість.

UDC 616.12-008.331.1:616.127

S. A. Tykhonova

THE STATUS OF NO-SYSTEM IN NORMOTENSIVE AND HYPERTENSIVE YOUNG AGE MALES IN DEPENDENCE ON HEREDITARY PREDISPOSITION TO ESSENTIAL HYPERTENSION

The concentrations of stable metabolites of NO (NO₂⁻ і NO₃⁻) in plasma and in erythrocytes, activity of NO-synthase in erythrocytes were estimated in 26 normotensive and in 56 hypertensive (by data of 24-hour monitoring of blood pressure) males at the age from 20 to 35 years old in dependence on hereditary predisposition to essential hypertension. It was shown decreasing of basal level of stable metabolites of NO in plasma and in erythrocytes, and decreasing of NO-synthase activity in erythrocytes in normotensive patients with hereditary predisposition to essential hypertension. The elevation of blood pressure in the patients does not result in significant activation of NO-synthase, but results in the more significant deposition of stable metabolites of NO in erythrocytes than in hypertensive males without family anamnesis of essential hypertension. In young age men with labile elevation of blood pressure and hereditary predisposition to essential hypertension non-oxide activation of NO-system might be first mechanism of cardiovascular system adaptation to increasing vasoconstriction.

Key words: essential hypertension, endothelium dysfunction, nitric oxide, heredity.

ЕЛАСТИЧНІСТЬ АРТЕРІЙ І ШВИДКІСТЬ ПУЛЬСОВОЇ ХВИЛІ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ ШЕМІЧНОЇ ЕТІОЛОГІЇ

Одеський державний медичний університет

Структурно-функціональні зміни судинної стінки виконують важливу роль у патогенезі хронічної серцевої недостатності (ХСН) [1].

У більшості досліджень, присвячених вивченню периферичного кровообігу при ХСН, основний акцент робиться на оцінку стану тієї ділянки артеріального русла, яка визначає рівень загального периферичного опору. Набагато менше відомо про стан магістральних артерій (аорти, каротидної, променевої та стегнової артерій) при ХСН, хоча вони також впливають на рівень постнавантаження і можуть сприяти погіршенню функції лівого шлуночка (ЛШ) [2].

З появою неінвазивних методів, перш за все методу оцінки швидкості пульсової хвилі (ШПХ), у деяких дослідженнях були одержані достатньо суперечливі результати щодо стану пружності та розтяжності артерій при ХСН [3–7]. У деяких роботах показано, що у хворих з серцевою недостатністю (СН), що розвивається після гострого інфаркту міокарда, збільшення показників ШПХ і модуля пружності асоціюється з негативною клінічною картиною захворювання і великою кількістю ускладнень [8].

Мета нашої роботи — оцінка змін ШПХ при ХСН ішемічної етіології.

Матеріали та методи дослідження

На базі 411-го Центрально-го військового клінічного гос-

піталю (м. Одеса) було обстежено 182 пацієнти з ХСН I–IV функціональних класів (ФК) за класифікацією Нью-Йоркської Асоціації серця (НУНА) — чоловіки віком від 40 до 73 років (середній вік $56,1 \pm 1,9$ років), хворі на ІХС. В анамнезі більшості з них є перенесений у минулому інфаркт міокарда ($n=138$). Усіх пацієнтів було розділено на дві групи: 1-ша група — пацієнти із збереженою функцією систоли ЛШ (ФВ > 40 %, $n=99$) і 2-га група — хворі з порушеною функцією систоли ЛШ (ФВ < 40 %, $n=83$). У дослідження включалися хворі з артеріальною гіпертензією (АГ) тільки за умов стабілізації артеріального тиску (АТ) (< 140/90 мм рт. ст.). Кількість хворих з АГ була порівнянною у всіх групах і не перевищувала 8 % від загальної кількості

пацієнтів з ХСН, включених у дослідження (табл. 1). До дослідження не включали хворих з супровідною патологією, здатною вплинути на результати роботи.

Визначали ШПХ при температурі в приміщенні 21–22 °С в положенні лежачи на каротидно-феморальному (еластичний тип артерій) і каротидно-радіальному (м'язовий тип артерій) сегментах (C_E і C_M , відповідно). За ШПХ обчислювався «активний фактор» м'язового тону судинної стінки (C_M/C_E) [11]. Для визначення ШПХ одночасно реєструвалися сфігмограми сонної, стегнової і радіальної артерій.

Використовували автоматизовану комп'ютерну систему Colson; результати вважалися об'єктивними при коефіцієнті репрезентативності не менше 0,890 і коефіцієнті по-

Таблиця 1
Характеристика хворих із хронічною серцевою недостатністю, які увійшли до дослідження

Показники	1-ша група, ФВ>40 %	2-га група, ФВ<40 %
Кількість	99	83
Вік, років	$56,1 \pm 1,9$	$57,7 \pm 1,6$
ФК ХСН (НУНА)	$1,7 \pm 0,1$	$3,2 \pm 0,1$
ФВ ЛШ, %	$48,7 \pm 1,1$	$35,9 \pm 1,5$
ІМТ, кг/см ²	$28,5 \pm 1,1$	$28,7 \pm 1,0$
САТ, мм рт. ст.	$131,8 \pm 3,0$	$122,4 \pm 2,4$
ДАТ, мм рт. ст.	$78,2 \pm 1,2$	$77,3 \pm 0,6$
АТ _{сер} , мм рт. ст.	$95,7 \pm 1,8$	$92,6 \pm 1,6$
ЧСС, уд/хв	$64,3 \pm 1,4$	$61,1 \pm 2,3$
ЗХ, ммоль/л	$4,7 \pm 0,5$	$5,0 \pm 0,4$

Примітка. ІМТ — індекс маси тіла; САТ — систолічний артеріальний тиск; ДАТ — діастолічний артеріальний тиск; АТ_{сер} — середній артеріальний тиск; ЧСС — частота серцевих скорочень; ЗХ — загальний холестерин у сироватці крові.

вторюваності 0,935 [2; 9]. Як контроль використовувалися результати, одержані у здорових осіб того ж віку з нормальними показниками АТ (n=78).

Параметри систолічної та діастолічної функції ЛШ визначали при ультразвуковому дослідженні за загальноприйнятою методикою на апараті "LOGIQ-500-VC" (Siemens). Вміст холестерину в сироватці крові визначали методом тонкошарової хроматографії. Статистичну обробку проводили з використанням пакета статистичних програм Microsoft Excel 97. Усі дані подаються у вигляді $M \pm m$.

Результати дослідження та їх обговорення

Початкові характеристики пацієнтів із ХСН, включених у дослідження, наведено в табл. 1.

За винятком закономірних відмінностей показників ФВ ЛШ і ФК ХСН, за рештою параметрів вірогідних відмінностей у групах не виявлено.

При аналізі показників пружності стінки магістральних артерій у хворих на ХСН ішемічної етіології було виявлено, що в обох групах ШПХ для артерій еластичного типу і модуль пружності виявилися вірогідно вищими, ніж в контрольній групі, а «активний фактор» м'язового тону судинної стінки C_M/C_E , навпаки, виявився нижче.

Відмінностей між ШПХ для артерій м'язового типу C_M і

модуля пружності E_M встановити не вдалося (табл. 2).

Слід наголосити, що, незважаючи на вірогідну різницю між ФК ХСН і ФВ ЛШ, результати (ШПХ для еластичного або м'язового типів артерій, модуль пружності, судинний тонус) принципово не відрізнялися між собою в обох групах.

Відомо, що показники пружності артеріальної стінки в однієї і тієї ж людини не можуть залишатися величиною постійною. Безумовно, з віком еластичність втрачається, і ШПХ має тенденцію до збільшення, причому це більше стосується судин еластичного типу. У низці досліджень показано чітку залежність між віком і ШПХ [2; 9; 10]. За нашими даними, і у здорових людей, і у пацієнтів з ХСН існує пряма кореляційна залежність між віком і величиною ШПХ в артеріях еластичного типу ($r = 0,79$; $P < 0,05$ і $r = 0,51$; $P < 0,05$ відповідно). Причому в досліджуваних групах пацієнтів із ХСН на фоні ІХС отримано значення коефіцієнта кореляції ($r = 0,47$; $P < 0,05$). Разом з тим, у немолодих пацієнтів із ХСН вік уже може і не відігравати головної ролі у підвищенні ШПХ. Так, за даними К. Ротоска-Плазак і співавторів [7], у даного контингенту хворих ШПХ в аорті не відрізняється від такої ж в контрольній групі здорових осіб.

Сьогодні є відомості про взаємозв'язок ШПХ з актив-

ністю симпатoadреналової та ренін-ангіотензин-альдостеронової систем [4]. Більше того, деякі автори [3; 6] вказують на порушення еластичних властивостей артерій тільки при тяжкій ХСН.

Висновки

1. Незалежно від тяжкості ХСН і порушеної або збереженої систолічної функції ЛШ у хворих на ХСН на фоні ІХС спостерігаються високі показники ШПХ і модуля пружності артеріальної стінки.

2. Вірогідного зв'язку між ШПХ, систолічною та діастолічною функцією ЛШ, рівнем АТ і холестерину в сироватці крові в обох групах пацієнтів із ХСН не знайдено.

3. Можливим поясненням одержаних результатів еластичних властивостей артерій у хворих на ХСН ішемічної етіології може служити різний ступінь активізації нейрогуморальних систем.

ЛІТЕРАТУРА

1. Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности. — М.: Медиа Медика, 2001. — 266 с.
2. Asmar R. Arterial Stiffness and Pulse Wave Velocity: Clinical Applications. — N. Y.: Elsevier, 1999. — P. 37-38.
3. Large artery function in patients with chronic heart failure. Studies of brachial artery diameter and hemodynamics / J. M. Arnold, G. E. Marchiori, J. R. Imrie et al. // Circulation. — 2000. — Vol. 84 (6). — P. 2418-2425.
4. Carotid arterial compliance in patients with congestive heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy / S. G. Lage, L. Korel, M. C. Monacini et al. // Am. J. Cardiol. — 2001. — Vol. 74 (7). — P. 691-695.
5. Endothelial control of arterial distensibility is impaired in chronic heart failure / M. W. Ramsey, J. Goodtellow, C. J. Jones et al. // Circulation. — 2002. — Vol. 92 (11). — P. 3212-3219.
6. Alterations of radial artery compliance in patients with congestive heart failure / C. Giannattasio, M. Failla,

Таблиця 2

Показники еластичності артерій у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічної етіології

Показники	Контроль, n=78	1-ша група, ФВ>40 %; n=99	2-га група, ФВ<40 %; n=83
Вік, роки	59,20±2,12	56,1±1,9	57,7±1,6
C_E , м/с	9,30±0,16	10,60±0,29*	10,30±0,18*
E_E , тис. дин	9,10±0,18	15,70±0,98*	13,80±0,41*
C_M , м/с	11,80±0,42	9,50±0,22	10,30±0,31
E_M , тис. дин	8,20±0,21	8,30±0,32	9,47±0,32
C_M/C_E	0,98±0,02	0,83±0,04*	0,87±0,06*

Примітка. * — вірогідність відмінностей порівняно з контролем, $P < 0,05$.

M. L. Stella et al. // Am. J. Cardiol. — 2000. — Vol. 76 (5). — P. 381-385.

7. *Correlation between aortic pulse wave velocity and norepinephrine, epinephrine, aldosterone and plasma rennin activity in very elderly patients and in patients with congestive heart failure* / K. Potocka-Plazak, R. Kolasa, T. Poplawski et al. // Aging (Milano). — 2001. — Vol. 10 (1). — P. 48-52.

8. *Динамика показателей упругости сосудистой стенки у больных сердечной недостаточностью, перенесших острый инфаркт миокарда* / С. В. Недогода, О. В. Илюхин, В. В. Иваненко и др. // Серд. недостаточность. — 2003. — № 4 (2). — С. 95-97.

9. *Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement: validation and clinical*

application studies / R. Asmar, A. Benetos, J. Toponchian et al. // Hypertension. — 2002. — Vol. 26 (3). — P. 485-490.

10. *Изменение скорости распространения пульсовой волны при артериальной гипертензии* / С. В. Недогода, Ю. М. Лопатин, Т. А. Чаляби и др. // Юж.-рос. мед. журнал. — 2002. — № 3. — С. 39-43.

УДК 616.12-008.46-053.9

Л. А. Ковалевська

ЕЛАСТИЧНІСТЬ АРТЕРІЙ І ШВИДКІСТЬ ПУЛЬСОВОЇ ХВИЛІ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ ІШЕМІЧНОЇ ЕТІОЛОГІЇ

Важливість периферичної судинної системи при хронічній серцевій недостатності (ХСН) загальновизна. Незважаючи на це, у багатьох дослідженнях переважно вивчалися малі артерії. Значно менше відомо про стан магістральних артерій при ХСН. Метою роботи була оцінка змін швидкості пульсової хвилі (ШПХ) при ХСН ішемічної етіології. У 182 пацієнтів із ХСН, що зумовлена ішемічною хворобою серця (ІХС), вимірювали ШПХ за допомогою системи Colson. Виявлено вірогідне підвищення ШПХ та модуля пружності для артерій еластичного типу у хворих на ІХС. Відмічена позитивна кореляція ШПХ із віком хворих.

Ключові слова: еластичність артерій, швидкість пульсової хвилі, хронічна серцева недостатність, ішемічна хвороба серця.

UDC 616.12-008.46-053.9

L. A. Kovalevska

ARTERIAL ELASTICITY AND PULSE WAVE VELOCITY IN THE PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE OF ISCHEMICAL ETIOLOGY

Implication of the peripheral circulatory system in chronic heart failure (CHF) is commonly recognized. Nevertheless many studies have been focused primarily on small arteries. Far less is known about the state of conduit arteries in CHF. The present study was aimed at evaluating changes in the pulse wave velocity (PWV) in CHF of ischemic etiology. The PWV was measured in 182 patients with CHF resulting from ischemic heart disease (IHD) using the Colson system. Significant increases in PWV and coefficient of elasticity for elastic type arteries were revealed in patients with IHD. A positive correlation between PWV and age of patients was noted.

Key words: arterial elasticity, pulse wave velocity, chronic heart failure, ischemic heart disease.

УДК 616.381-002:616.361]-092

Ю. Є. Роговий, *д-р. мед. наук, проф.*,

В. В. Білокий, *канд. мед. наук, доц.*

ВПЛИВ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ НА КОРЕЛЯЦІЙНІ ЗВ'ЯЗКИ МІЖ ПОКАЗНИКАМИ БІОХІМІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ КРОВІ ЗА УМОВ ІІ А і ІІ Б СТУПЕНІВ ТЯЖКОСТІ ПЕРЕБІГУ ЖОВЧНОГО ПЕРИТОНІТУ

Буковинська державна медична академія, Чернівці

Відомо, що гострий флегмонозний калькульозний холецистит, ускладнений жовчним перитонітом, характеризується наявністю чотирьох ступенів тяжкості (I, II, III А, III Б, IV), які мають істотні відмінності щодо клініки, аналізу біохімічних досліджень крові, особливостей хірургічного лікування [1; 9]. Особливий інтерес являють ступені тяж-

кості III А і III Б жовчного перитоніту, за яких рівень реакцій ушкодження досягає тієї граничної межі, коли хірургічне лікування є ефективним, але потребує максимального напруження знань і вмінь хірурга [2; 8]. Водночас вплив хірургічного лікування гострого флегмонозного калькульозного холециститу, ускладненого жовчним перитонітом

III А і III Б ступенів тяжкості, на характер кореляційних зв'язків біохімічних змін крові вивчено недостатньо.

Метою дослідження стало проведення патофізіологічного аналізу впливу хірургічного лікування жовчного перитоніту III А і III Б ступенів тяжкості на характер кореляційних зв'язків біохімічних досліджень крові.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 29 хворих із гострим флегмонозним калькульозним холециститом, ускладненим жовчним перитонітом. Із яких: III А ступенем тяжкості — 17 хворих і III Б ступенем — 11 хворих. Зосередження уваги саме на ступенях III А і III Б жовчного перитоніту зумовлено тим, що IV ступінь являє собою термінальний стан, який виникає внаслідок за давнього розповсюдженого перитоніту, коли порушення функціонування внутрішніх органів не піддаються корекції та виведенню зі стану стійкої декомпенсації [1]. Контрольну групу склали 14 практично здорових пацієнтів. Усім хворим проводили хірургічне лікування з урахуванням ступеня тяжкості захворювання, яке включало холецистектомію та комплекс заходів відповідно до запропонованої нами методики [2]. Визначали біохімічні показни-

ки крові перед операцією та на 3-тю добу після проведення хірургічного лікування: концентрацію глюкози, сечовини, кальцію, заліза, неорганічного фосфору; активність ферментів — аспартатамінотрансферази (АСТ), аланінамінотрансферази (АЛТ), загальної лактатдегідрогенази (ЛДГ), лужної фосфатази (ЛФ), γ -глутамілтранспептидази (ГГТП). Дослідження проводили на мікробіоаналізаторі "Ultra" фірми "Kone" (Фінляндія) зі стандартними реактивами, імуноферментний стан крові визначали на аналізаторі "System E2A" фірми "Becton" (США).

Статистичну обробку даних, включаючи кореляційний та регресійний аналіз, проводили за допомогою комп'ютерних програм "Statgrafics" та "Exel 7.0".

Результати дослідження та їх обговорення

Результати дослідження показали, що у хворих на гос-

трий флегмонозний калькульозний холецистит, ускладнений жовчним перитонітом, при III А ступені тяжкості перебігу захворювання виявлено підвищення концентрації сечовини, неорганічного фосфору, зниження концентрації глюкози та кальцію в плазмі крові. Зростала активність ферментів АСТ, АЛТ, ЛДГ (таблиця). Ступінь тяжкості III Б розвитку жовчного перитоніту характеризувався зростанням концентрації сечовини, заліза, неорганічного фосфору, активності ферментів: АСТ, АЛТ, ЛДГ, ЛФ, ГГТП, зниженням концентрації кальцію в плазмі крові. Для III А ступеня була характерна пряма середня кореляційна залежність концентрації сечовини й активності АЛТ ($r = 0,588$; $n = 17$; $P < 0,02$) та зворотні середні залежності активності ЛДГ з глюкозою ($r = -0,722$; $n = 17$; $P < 0,01$) і АСТ ($r = -0,555$; $n = 17$; $P < 0,02$). III Б ступінь тяжкості характеризувався зворотним середнім

Таблиця

Вплив хірургічного лікування на показники біохімічного дослідження крові в хворих за умов III А і III Б ступенів тяжкості жовчного перитоніту, $\bar{x} \pm Sx$

Показники	Контроль, n = 14	Жовчний перитоніт (ступені тяжкості до хірургічного лікування і на 3-тю добу після нього)			
		III А, n=17	III А-л, n=16	III Б, n=11	III Б-л, n=11
Глюкоза, ммоль/л	5,470±0,112	5,170±0,098*	5,180±0,106	5,370±0,045	5,370±0,045
Сечовина, ммоль/л	5,920±0,208	9,930±0,059****	8,510±0,053°	10,970±0,047****	8,560±0,074°
АСТ, ОД/л	31,500±0,830	45,880±0,317****	39,810±0,336 °	59,980±0,267****	45,760±0,929 °
АЛТ, ОД/л	25,000±0,777	40,160±0,175****	34,220±0,908 °	47,120±0,084****	40,270±0,331 °
ЛДГ загальна, ОД/л	330,710±9,361	391,23±3,41****	378,690±4,914°	531,70±1,93****	470,180±5,005°
Лужна фосфатаза, ОД/л	206,000±7,007	212,410±1,672	209,750±1,885	347,640±0,866****	313,090±18,418
ГГТП, ОД/л	39,000±1,508	41,150±0,387	35,010±0,661 °	57,060±0,867****	48,520±0,657 °
Кальцій, ммоль/л	2,310±0,029	2,220±0,017***	2,210±0,020	2,210±0,031*	2,210±0,031
Залізо, мкмоль/л	20,730±0,659	21,650±0,369	21,610±0,389	23,020±0,462**	23,020±0,462
Неорганічний фосфор, ммоль/л	1,180±0,100	1,620±0,039****	1,620±0,042	1,640±0,043****	1,640±0,043

Примітка. Вірогідність різниць порівняно з контролем: * — $P < 0,05$; ** — $P < 0,02$; *** — $P < 0,01$; **** — $P < 0,001$; порівняно з відповідними ступенями III А і III Б до хірургічного лікування: ° — $P < 0,05$; °°°° — $P < 0,001$; III А, III Б — ступені тяжкості жовчного перитоніту; III А-л, III Б-л — ступені тяжкості жовчного перитоніту на 3-тю добу після хірургічного лікування; n — кількість спостережень.

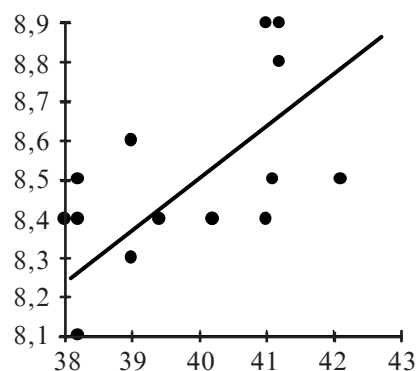
кореляційним зв'язком активності ЛФ і концентрації кальцію ($r = -0,754$; $n = 11$; $P < 0,01$) та прямим середнім кореляційним зв'язком активності ЛДГ і концентрації заліза ($r = 0,759$; $n = 11$; $P < 0,01$) в плазмі крові.

Хірургічне лікування III А, III Б ступенів тяжкості жовчного перитоніту характеризувалося покращанням показників біохімічного дослідження крові зі зниженням концентрації сечовини, активності ЛДГ, АСТ, АЛТ, ГГТП. За умов хірургічного лікування встановлювалися нові кореляційні зв'язки для III А ступеня між концентрацією сечовини і АСТ, між АЛТ і АСТ ($r = 0,723$; $n = 16$; $P < 0,01$), кальцієм і неорганічним фосфором та для III Б ступеня між АЛТ і ЛФ, ГГТП і ЛФ (рисунок).

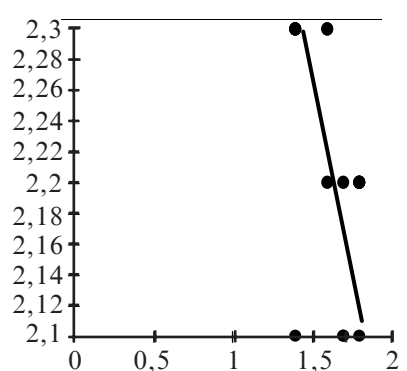
При III А ступені ушкодження проксимального відділу нефрону внаслідок дії гідрофобних жовчних кислот та ендотоксину [3] призводить до загрози втрати іонів натрію з сечею, активації внутрішньониркової ренін-ангіотензинової системи, зниження клубочкової фільтрації та розвитку ретенційної азотемії з підвищенням концентрації сечовини в плазмі крові. Зростання активності АЛТ і ЛДГ зумовлене розвитком синдрому цитолізу гепатоцитів, а підвищення активності АСТ викликано ушкодженням серця за рахунок дії гідрофобних жовчних кислот. Гіпоглікемія вказує на порушення глікогендепонуючої функції печінки. Гіпокальціємія зумовлена входженням кальцію в клітини у результаті ушкодження внутрішніх органів, а гіперфосфатемія зумовлена підсиленням розпадом АТФ із використанням енергії для активації захисних сил організму. Для III Б ступеня властивий дуже тяжкий перебіг із розповсюдженим жовчним перитонітом, який можна розглядати як метаболічну стадію шоку із синдромом поліорганної недостатності [5–7], при

цьому внутрішні органи перебувають у стані декомпенсації. До вищеперерахованих реакцій ушкодження додавались істотні підвищення активності АЛТ, ЛДГ, що вказувало на подальше наростання синдрому цитолізу гепатоцитів [4], а також зростання активності ЛФ та ГГТП, що зумовлено розвитком синдрому холестазу. Пряма кореляційна залежність активності АЛТ та концентрації сечовини в III А стадії вказує на розвиток гепаторенального синдрому з поєднаним ушкодженням клі-

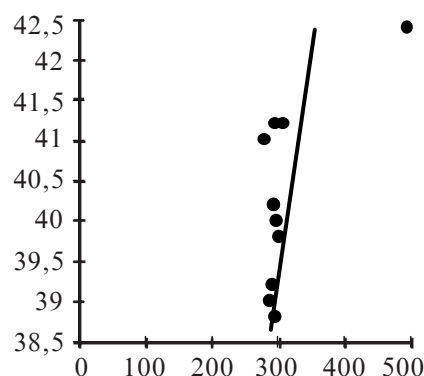
тин проксимального відділу нефрону та гепатоцитів. Зворотна кореляційна залежність активності ЛДГ та концентрації глюкози в цій стадії вказує на активацію анаеробного гліколізу з підсиленням використанням глюкози. Зворотна залежність активності ЛДГ та АСТ зумовлена домінуючим ушкодженням гепатоцитів з підвищенням ізоферментів ЛДГ₄ та ЛДГ₅ [4] на фоні деякого зменшення ушкодження міокарда за рахунок часткової затримки гідрофобних жовчних кислот та ендотоксину тка-



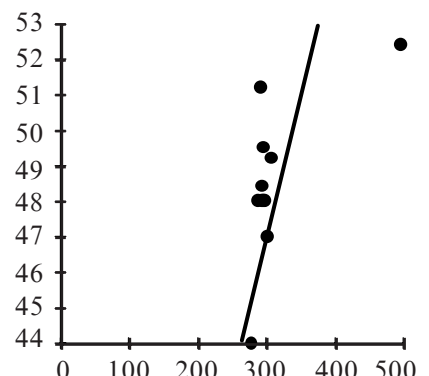
III А-л
Сечовина = $5,150 + 0,084$ АСТ;
 $r = 0,527$; $n = 16$; $P < 0,05$



III А-л
Кальцій = $2,610 - 0,244$ фосфор неорг.;
 $r = -0,510$; $n = 16$; $P < 0,05$



III Б-л
АЛТ = $36,610 + 0,012$ ЛФ;
 $r = 0,651$; $n = 11$; $P < 0,05$



III Б-л
ГГТП = $41,460 + 0,023$ ЛФ;
 $r = 0,632$; $n = 11$; $P < 0,05$

Рисунок. Регресійний аналіз взаємозв'язків між показниками біохімічного дослідження крові в хворих за умов впливу хірургічного лікування жовчного перитоніту III А, III Б ступенів тяжкості захворювання: III А, III Б — ступені тяжкості перебігу жовчного перитоніту; III А-л, III Б-л — ступені тяжкості перебігу жовчного перитоніту після хірургічного лікування; АСТ — аспаргатамінотрансфераза; АЛТ — аланінамінотрансфераза; ЛФ — лужна фосфатаза; ГГТП — γ -глутамілтранспептидаза; r — коефіцієнт кореляції; P — вірогідність кореляційного зв'язку; n — кількість спостережень

нинами приміхурового інфільтрату. Зворотний кореляційний зв'язок активності ЛФ і концентрації кальцію в III Б стадії пояснюється тим, що збільшене входження іонів кальцію в гепатоцити в результаті їх ушкодження призводить до порушення їх функції з розвитком синдрому холестази. У цій стадії двовалентне залізо ймовірно сприяє активації перекисного окиснення ліпідів мембран гепатоцитів із встановленням прямого кореляційного зв'язку між активністю ЛДГ за рахунок ізоферментів ЛДГ₄ і ЛДГ₅ та концентрацією заліза в плазмі крові.

Зниження концентрації сечовини за умов диференційованого хірургічного лікування жовчного перитоніту III А, III Б ступенів тяжкості зумовлене зменшенням токсичного впливу гідрофобних жовчних кислот та ендотоксину на проксимальний відділ нефрону. Зменшення активності АЛТ і ЛДГ на фоні хірургічного лікування при III А, III Б ступенях тяжкості жовчного перитоніту пояснюється нормалізацією функцій гепатоцитів із зменшенням прояву синдрому цитолізу в результаті припинення токсичного впливу гідрофобних жовчних кислот і ендотоксину на гепатоцити. Зниження активності ГГТП при III А, III Б ступенях тяжкості перебігу жовчного перитоніту за умов диференційованого хірургічного лікування зумовлене ліквідацією синдрому холестази. Зниження активності АСТ при хірургічному лікуванні зумовлене покращанням функціонального стану міокарда через припинення токсичного впливу гідрофобних жовчних кислот. Встановлення прямого кореляційного зв'язку між концентрацією сечовини і активністю АСТ після хірургічного лікування III А ступеня тяжкості жовчного пе-

ритоніту зумовлене зменшенням ушкоджувального впливу гідрофобних жовчних кислот та ендотоксину на міокард і проксимальний відділ нефрону. Пряма кореляційна залежність між активністю АЛТ і АСТ за цих умов пояснюється припиненням токсичного впливу гідрофобних жовчних кислот на міокард і гепатоцити, а зворотна кореляційна залежність між концентрацією кальцію та неорганічного фосфору зумовлена зменшенням входження кальцію в клітину внаслідок зниження ступеня ушкодження внутрішніх органів та покращання синтезу АТФ. Встановлення прямого кореляційного зв'язку між активністю АЛТ і ЛФ після хірургічного лікування III Б ступеня зумовлене зменшенням проявів синдромів цитолізу та холестази печінки, а пряма кореляційна залежність між ГГТП і ЛФ за цих умов вказує на покращання жовчовидільної функції печінки.

Висновки

1. Комплексне хірургічне лікування гострого флегмонозного калькульозного холециститу, ускладненого жовчним перитонітом III А, III Б ступенів тяжкості, характеризується покращанням показників біохімічного дослідження крові з встановленням прямих кореляційних зв'язків між сечовиною й активністю аспартатамінотрансферази, активністю аспартатамінотрансферази й аланінамінотрансферази для III А ступеня та прямих кореляційних зв'язків між активністю лужної фосфатази з аланінамінотрансферазою і гамаглутамілтранспептидазою для III Б ступеня.

2. Практична значущість проведених досліджень обґрунтовує необхідність при лікуванні гострого флегмоноз-

ного калькульозного холециститу, ускладненого жовчним перитонітом III А, III Б ступенів тяжкості, проводити корекцію синдромів цитолізу та холестази печінки.

Обґрунтованою є перспектива подальших досліджень щодо з'ясування нових кореляційних залежностей показників біохімічного дослідження крові в динаміці після хірургічного лікування жовчного перитоніту залежно від ступеня тяжкості перебігу захворювання.

ЛІТЕРАТУРА

1. Білоокій В. В., Роговий Ю. С., Пішак В. П. Патогенетичне обґрунтування тяжкості перебігу жовчного перитоніту // Бук. мед. вісник. — 2004. — Т. 8, № 1. — С. 156-159.
2. Мільков Б. О., Білоокій В. В. Біліарний перитоніт. — Чернівці: Прут, 2003. — 151 с.
3. Синельник Т. Б., Синельник О. Д., Рибальченко В. К. Жовчні кислоти в процесах утворення каналцевої жовчі // Фізіол. журнал. — 2003. — Т. 49, № 6. — С. 80-93.
4. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей / Под ред. З. Г. Апросиной, Н. А. Мухина. — М.: ГЭОТАР Медицина, 1999. — 864 с.
5. Шерман Д. М. Контуры общей теории шока // Патол. физиол. и эксперим. терапия. — 2003. — № 3. — С. 9-12.
6. Lilly J. R., Weintraub W. H., Altman R. P. Spontaneous perforation of the extrahepatic bile ducts and bile peritonitis in infancy // Surgery. — 2002. — Vol. 75, N 664. — P. 542-550.
7. Mc Carthy J., Picazo J. Bile peritonitis: Diagnosis and course // J. of Surgery. — 2003. — Vol. 116, N 664. — P. 341-348.
8. Mentzer S. H. Bile peritonitis // Arch. Surgery. — 2002. — Vol. 29, N 227. — P. 248-252.
9. Wangenstein O. H. On the significance of the escape of sterile bile into the peritoneal cavity // Ann. of Surgery. — 2001. — Vol. 84, N 691. — P. 835-841.

ВПЛИВ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ НА КОРЕЛЯЦІЙНІ ЗВ'ЯЗКИ МІЖ ПОКАЗНИКАМИ БІОХІМІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ КРОВІ ЗА УМОВ ІІІ А І ІІІ Б СТУПЕНІВ ТЯЖКОСТІ ПЕРЕБІГУ ЖОВЧНОГО ПЕРИТОНІТУ

Аналіз біохімічного дослідження крові в 29 хворих на гострий флегмонозний калькульозний холецистит, ускладнений жовчним перитонітом, показав, що хірургічне лікування ІІІ А, ІІІ Б ступенів тяжкості цього захворювання характеризується покращанням показників біохімічного дослідження крові з формуванням прямих кореляційних зв'язків між концентрацією сечовини й активністю аспартатамінотрансферази, активністю аспартатамінотрансферази і аланінамінотрансферази для ІІІ А ступеня та прямих кореляційних зв'язків між активністю лужної фосфатази з аланінамінотрансферазою і гамма-глутамілтранспептидазою для ІІІ Б ступеня.

Ключові слова: жовчний перитоніт, кров, біохімічні дослідження, хірургічне лікування, кореляційний аналіз.

THE EFFECT OF SURGICAL TREATMENT ON THE CORRELATIONS BETWEEN THE PARAMETERS OF A BIOCHEMICAL BLOOD ANALYSIS OF SEVERITY DEGREES III A AND III B OF BILE PERITONITIS

The analysis of the biochemical blood of 29 patients suffering from acute flegmonous calculous cholecystitis complicated by bile peritonitis has shown that surgical treatment of severity degrees III A, III B of this disease is characterized by improvement of the parameters of a biochemical blood analysis with the formation of positive correlations between the urinary concentration and the activity of aspartate aminotransferase, the activities of aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase for degree III A and directly proportional correlations between the activity of alkaline phosphatase with alanine aminotransferase and gamma-glutamyltranspeptidase for degree III B.

Key words: biliary peritonitis, blood, biochemical analysis, surgical treatment, correlation analysis.

УДК 617.7.-085.847.+612.172-072.7

Г. М. Лавренко,

В. С. Пономарчук, *д-р мед. наук, проф.*,

В. С. Дроженко, *канд. мед. наук,*

С. Б. Слободяник, *канд. мед. наук*

ДИНАМІКА МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ У ХВОРИХ З ОФТАЛЬМОПАТОЛОГІЯМИ ЗА ЕЛЕКТРОСТИМУЛЯЦІЇ ЗОРОВОГО АНАЛІЗАТОРА

Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова,

Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова АМН України, Одеса

Офтальмопатології посідають значне місце серед причин, що призводять до зниження працездатності, а в деяких випадках і до інвалідності. Таким чином, реабілітація офтальмологічних хворих залишається актуальним завданням. Для компенсації втрачених функцій у хворих з міопією (М), частковою атрофією зорових нервів (ЧАЗН) і амбліопією (А) в функціонально-діагностичному центрі Інституту очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова АМН України використовується метод непрямой черезшкірної електростимуляції (ЕС) периферійного відділу зорового аналізатора (ЗА). Кур-

сове лікування методом ЕС приводить до підвищення функціональної активності ЗА: збільшення гостроти зору, резервів акомодатії, підвищення електричної чутливості та лабільності зорових нервів, розширення полів зору [1–3].

Наведені факти апіорі свідчили про метаболічні зрушення, нейротрофічний і вазоактивний ефекти ЕС. Тому виникла необхідність у вивченні гемодинаміки головного мозку (ГМ) за дії ЕС в осіб з ураженням різних відділів ЗА: периферійного — при міопії, провідникового — при ЧАЗН і кіркового — при амбліопії. Результати наших попередніх досліджень [4–6] свідчать про інтен-

сифікацію церебральної гемодинаміки в осіб з офтальмопатологіями під впливом ЕС, однак особливості гемодинамічних порушень у соматично здорових осіб з патологіями ЗА вивчені недостатньо, роль регіонарної гемодинаміки ГМ як патогенетичного фактора, що сприяє виникненню і збільшенню перебігу захворювання, гіпотетична та заслуговує на пильну увагу для можливості проведення спрямованої терапії.

Метою даної роботи було вивчення ефективності впливу непрямой черезшкірної електростимуляції зорового аналізатора на динаміку мозкового кровообігу в осіб з ураженням

різних відділів ЗА: міопією, ЧАЗН і амбліопією.

Матеріали та методи дослідження

Стан регіонарної гемодинаміки ГМ оцінювали доступним для масових обстежень методом реоенцефалографії (РЕГ), який посередньо відображає пульсові коливання кровонаповнення, а також еластичність і тонус судин мозку. Для вивчення впливу ЕС на церебральну гемодинаміку провели реоенцефалографічні дослідження в динаміці: до і після курсового лікування методом ЕС з допомогою лікувального електростимулятора КНСО-II «Фосфен». Лікувальну силу струму підбирали за порогом електричної чутливості. Поріг електричної чутливості за фосфеном (ПЕЧФ) визначали у момент появи фосфен-феномена (відчуття світіння). Транскутанну ЕС периферійної частини ЗА здійснювали шляхом накладання електродів на закриті повіки очей у ділянці зіниці. Система електродів була вмонтована у маску-окуляри. Параметри стимуляції: імпульси прямокутної форми з частотою подачі пачок 15–30 Гц. Курс лікування — 10 сеансів по 15 хв стимуляції.

Для реєстрації РЕГ використовували 4-канальний реограф Р4-02. Запис основної РЕГ-кривої та її першої похідної здійснювали на енцефалографі Е84-2-05. Досліджували кровонаповнення судинних зон внутрішньої сонної артерії, використовуючи фронтотемпоральні (FT) відведення, і хребетної артерії — мастоїдальноокципітальні (МО) відведення, правої і лівої півкуль ГМ.

Стан кровопостачання ГМ оцінювали за низкою показників: PI (Om) — реографічний індекс, характеризує пульсове кровонаповнення судин ГМ; α (с) — відображає еластотонічні властивості артеріальних судин; В/А (%) — відобра-

жає периферійний судинний опір; ВВ (%) — характеризує умови відтоку крові з мозку.

Під наглядом перебувало 144 особи чоловічої та жіночої статі віком від 8 до 35 років. Усі хворі були розподілені на 3 групи відповідно до етіології захворювання: I група — 48 осіб з неускладненою формою міопії, середній вік ($13,9 \pm 0,3$) року, з них у 25 пацієнтів відзначалася М слабого ступеня (сила коригуючих лінз не перевищувала -3 дптр), у інших 23 обстежуваних — М середнього ступеня (корекція становила -(3–5) дптр); II група — 23 пацієнти із ЧАЗН різної етіології, середній вік хворих — ($29,6 \pm 3,1$) року; III група — 73 особи дитячого віку, що страждають на амбліопію, середній вік по групі становив ($9,4 \pm 0,1$) року, з них — 25 пацієнтів із монокулярною анізетропічною А, 35 — з ізотропічною рефракційною формою А і 13 дітей — з дисбінокулярною А (монологатеральною косоокістю).

Транскутанна ЕС проводилася за стандартною методикою: для процедури лікування використовували подвоєну або потроєну порогову силу струму (ПЕЧФ $\times 2$, ПЕЧФ $\times 3$), яка становила для хворих на М і А — 100–150 мкА, а у групі хворих на ЧАЗН досяга-

ла 600 мкА [2; 8]. Статистичну обробку отриманих даних провели за допомогою комп'ютерної програми STATISTICA 5.0 for Windows на ЕОМ з використанням t-критерію Стьюдента для залежних змінних (T-TEST FOR DEPENDENT SAMPLES).

Результати дослідження та їх обговорення

Перед початком лікування була проведена РЕГ-діагностика в умовах патології різних рівнів ЗА. Показано, що у всіх пацієнтів відзначається підвищений тонус мозкових судин, що є тим фоном, на якому виникають офтальмопатології. У хворих на М тонус магістральних артерій перевищує нормальні значення в середньому на 49 % в обох басейнах ГМ, периферійний опір судин (ПОС) підвищений на 13 %, що призводить до зниження пульсового кровонаповнення судин у басейні внутрішніх сонних артерій (ВСА) на 14 % і у басейні вертебрально-базиллярних артерій (ВБА) на 21 %. Серед інших значущих змін спостерігалось помірне утруднення венозного відтоку (ВВ), значення якого перевищувало норму на 43 % у басейні ВСА і на 24 % у басейні ВБА (рис. 1).

На відміну від пацієнтів з М, для хворих із ЧАЗН були

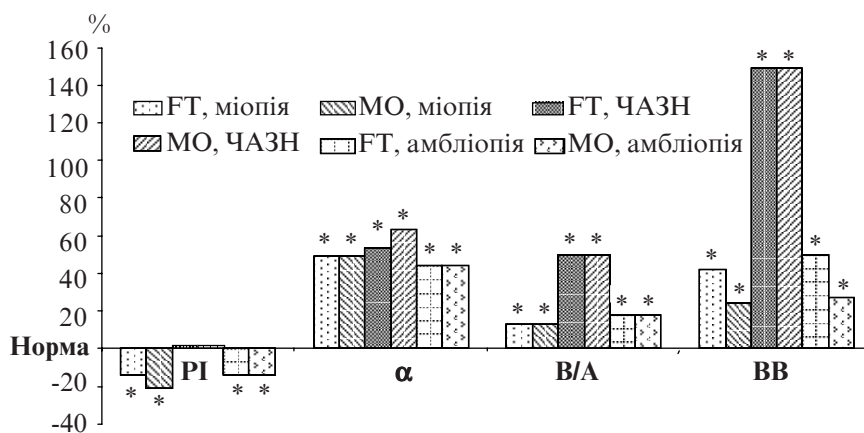


Рис. 1. Показники гемодинаміки головного мозку у басейні внутрішніх сонних артерій (FT-відведення) і вертебрально-базиллярному басейні (Мо-відведення) у хворих на міопію, ЧАЗН і амбліопію (в % по відношенню до норми)

Примітка. На рис. 1 і 2: * — $P < 0,05$ порівняно з показниками вікової норми.

характерні констрикторні реакції артерій при нормальних значеннях PI . Тонус магістральних артерій підвищений на 53 % і 63 % у басейні VCA і басейні VBA відповідно. Перевищує норму $ПОС$ у середньому на 50 %. Венозний відтік крові з $ГМ$ дуже утруднений, $ВВ$ вище норми у середньому по басейнах на 150 %.

У пацієнтів з ізометропічною і дисбінокулярною формами A пульсовий кровотік знижений у середньому на 14 %. Нормальний рівень кровонаповнення залишався у дітей з рефракційною A . Тонус магістральних артерій підвищений на 35 % у хворих з анізометропічною A і на 53 % у хворих із дисбінокулярною та рефракційною A . На 18 % вище норми $ПОС$, показники $ВВ$ перевищують норму на 50 % у басейні VCA і на 27 % у басейні VBA у всіх хворих з A .

Електростимуляція $ЗА$ шляхом накладення електродів на закриті повіки обох очей у ділянці очної ямки протягом 10 хв упродовж 10 днів спричинила виражену вазокоригуючу дію на церебральну гемодинаміку в осіб усіх трьох груп. Виявлено, що після $ЕС$ пульсовий кровотік досяг нормальних значень у всіх відведеннях у хворих на M внаслідок посилення припливу крові на 28 % у групі хворих на M слабого ступеня і на 12 % — у хворих на M середнього ступеня ($P < 0,05$) (рис. 2). Зменшився $ПОС$ на 7 %. Значення показника $ВВ$ знизилися на 17 % і досягли норми ($P < 0,05$), динаміка показника α мала позитивну спрямованість. Оцінюючи динаміку показників $РЕГ$ у групі хворих на $ЧАЗН$, слід зазначити, що значення PI не зазнали змін, разом з тим симетричність кровопостачання правої та лівої півкуль $ГМ$ підвищилася в басейні VCA у 38 % хворих. Високий тонус магістральних артерій знизився на 15 % ($P < 0,05$), однак показники V/A і $ВВ$ залишилися, як і

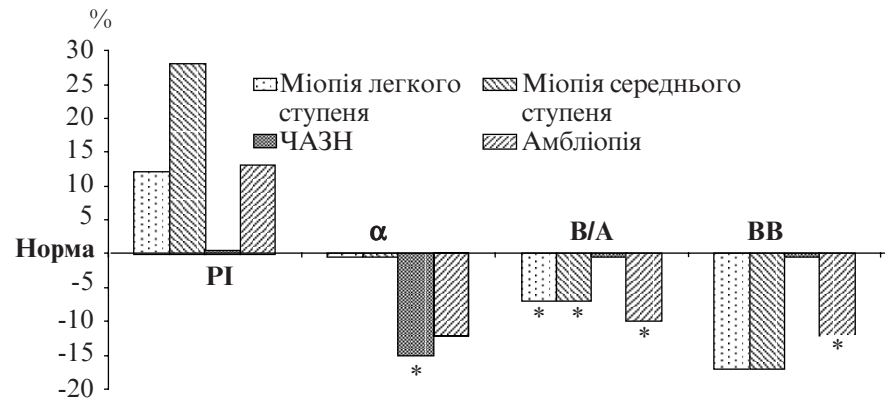


Рис. 2. Ступінь поліпшення церебральної гемодинаміки під впливом $ЕС$ у хворих з міопією легкого і середнього ступенів, $ЧАЗН$ і амбліопією (в % по відношенню до вихідного рівня)

раніше, значно перевищуючи норму — на 47 і 150 % відповідно (див. рис. 2).

У всіх хворих на A в результаті лікування нормалізувалося пульсове кровонаповнення судин внаслідок посилення припливу крові у середньому на 13 % як у басейні VCA , так і у басейні VBA ($P < 0,05$). У обстежених із дисбінокулярним типом A знизився коефіцієнт міжпівкульної асиметрії в басейні VBA в 24 % випадків, тонус судин еластичного типу знизився на 12 % і досяг норми ($P < 0,05$), нормалізувався $ПОС$, значення V/A знизилися на 10 %. У хворих з анізометропічною і рефракційною A відзначені зміни показників α і V/A позитивної спрямованості. Венозний відтік покращився в усіх хворих на A , спостерігалося зниження на 12 % значень $ВВ$ як у басейні VCA , так і у басейні VBA ($P < 0,05$).

Таким чином, $ЕС$ справила виражену позитивну дію на артеріальну і венозну системи кровообігу $ГМ$ в осіб з офтальмопатологіями. Відзначена нормалізація пульсового кровотоку у хворих на M і A в результаті дилатації артеріальних судин каротидної та вертебрально-базиллярної систем, поліпшення транскapілярного обміну, активізації дренажної функції вен, що свідчить про залучення в лікувальний процес вегетативних нервових центрів. Найкращі ре-

зультати отримані у пацієнтів з M , у осіб із $ЧАЗН$ депримуєчий ефект $ЕС$ — мінімальний, внаслідок ураження кондукторної ланки зорової системи і недостатньої аферентації до підкіркових центрів і центральних відділів $ЗА$. Відзначено залежність результату лікування від вихідного функціонального стану церебральної гемодинаміки.

Виходячи з наведених даних, можна припустити, що пригнічення вазоконстрикторних реакцій магістральних артерій $ГМ$ під дією $ЕС$ — результат підвищення тону парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи, що забезпечує регіональний рівень регуляції кровообігу мозку. Реалізація ефекту здійснюється, ймовірно, через колектор аферентних входів, гіпоталамус (Γ), а саме депресорну ділянку Γ . Дане припущення підтверджується низкою неспецифічних вегетативних реакцій: підвищенням рівня імуноглобулінів, продукцією опіатів, зміною частоти серцевих скорочень при дії $ЕС$ [8; 9]. Крім того, в аудіорадіографічних дослідженнях на тваринах відзначено поглинання глюкози нейронами Γ на фоні електростимуляції [10].

Таким чином, нами встановлено факт дилатації мозкових артерій у відповідь на $ЕС$ в осіб з офтальмопатологіями. Як відомо, патології різ-

них відділів ЗА характеризуються особливостями в інтенсивності аферентних потоків до зорової системи. Однак, незважаючи на ці відмінності, електростимуляція імпульсним струмом периферійного відділу ЗА привела до поліпшення кровообігу ГМ у хворих з різними офтальмопатологіями.

Висновки

1. У хворих із міопією, ЧАЗН і амбліопією спостерігаються порушення церебрального кровообігу, які є наслідком підвищення тону мозкових судин в басейнах внутрішніх сонних і хребетних артерій.

2. Використання ЕС периферійного відділу ЗА сприяє значній оптимізації основних показників церебральної гемодинаміки у хворих з ураженням різних відділів ЗА.

3. Вазокоригуючий ефект ЕС відзначається в умовах різної інтенсивності аферентних потоків до зорової системи і залежить від вихідного функціонального стану церебральної гемодинаміки.

ЛІТЕРАТУРА

1. Пономарчук В. С., Слободяник С. Б., Дроженко В. С. Применение фосфен-електростимуляции в лечении больных с частичной атрофией зрительного нерва и амблиопией: Метод. рекомендации. — Одесса, 1999. — 16 с.

2. Пономарчук В. С., Дроженко В. С. Способ лечения частичной атрофии зрительного нерва с помощью фосфен-електростимуляции // Патент Украины № 29902 А от 15.11.2000 г. — Промислова власність. — 2000. — Бюл. № 6 — II (10 с).

3. Influence of phosphenelectrostimulation on visual functions and autonomic nervous system in persons with myopia / V. S. Ponomarchuk, T. V. Degtyarenko, A. G. Chaura et al. / I Congresso Oftalmologico Nazionale Ottica Fisiopatologica, Genova, 28 e 29 maggio 1999 // Centro Congressio Magazzini del Cotone. — P. 43-44.

4. Пономарчук В. С., Лавренко А. Н. Вплив електростимуляції на гемодинаміку мозку в басейнах внутрішніх сонних і хребтових артерій у хворих на короткозорість // Фізіол. журнал. — 1998. — Т. 44, № 3. (Матер. XV з'їзду Укр. фізіол. товариства. Донецьк, 1998 р.) — С. 112-113.

5. Пономарчук В. С., Лавренко А. Н. Положительное влияние метода фосфен-електростимуляции зрительного анализатора на гемодинамику головного мозга у больных, страдающих

частичной атрофией зрительного нерва // Матер. 1-ї Міжнар. конф «Сучасні аспекти судинно-ендокринних захворювань органа зору: діагностика, профілактика, засоби лікування». — К., 2000. — С. 100-101.

6. Слободяник С. Б. Лікувальний вплив фосфенелектростимуляції на функціональний стан зорового аналізатора і регіонарний кровообіг мозку і очей у хворих на амбліопію: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Одеса, 1999. — 18 с.

7. Применение электрического тока в диагностике и лечении патологии зрительного нерва / Н. А. Шигина и др. // Рус. мед. журнал. — 2001. — Т. 2, № 2. — С. 10.

8. Лавренко Г. М., Гладкий Т. В. Діяльність серця у осіб з офтальмопатологіями за електростимуляції зорового аналізатора // Вісн. Одес. нац. ун-ту. — 2001. — Т. 6, вип. 1. — С. 193-196.

9. Chaura A., Degtyarenko T., Ponomarchuk V. Immunomodulating effect of low amplitude electric current based on phosphene-phenomenon in patients with myopia // Abstract Book Xith Congress of the European Society of Ophthalmology, Hungary, Budapest, 1997. — P. 405.

10. Лебедев В. П. Физиология кровообращения // Регуляция кровообращения. — Л.: Наука, 1986. — С. 230-271.

УДК 617.7.-085.847.+612.172-072.7

Г. М. Лавренко, В. С. Пономарчук, В. С. Дроженко, С. Б. Слободяник

ДИНАМІКА МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ У ХВОРИХ З ОФТАЛЬМОПАТОЛОГІЯМИ ЗА ЕЛЕКТРОСТИМУЛЯЦІЇ ЗОРОВОГО АНАЛІЗАТОРА

В осіб з офтальмопатологіями вивчали вплив непрямой черезшкірної електростимуляції периферичного відділу зорового аналізатора на динаміку мозкового кровообігу. Доведено, що при ураженні периферичного, кіркового і центрального відділів, незважаючи на особливості інтенсивності аферентних потоків до зорового аналізатора, за дії електростимуляції пригнічуються констрикторні реакції магістральних судин головного мозку, поліпшується мозковий кровотік унаслідок збудження адекватним подразником вегетативних центрів ЦНС.

Ключові слова: електростимуляція, зоровий аналізатор, церебральна гемодинаміка.

UDC 617.7.-085.847.+612.172-072.7

G. M. Lavrenko, V. S. Ponomarchuk, V. S. Drozhenko, S. B. Slobodyanyk

CEREBRAL BLOOD FLOW DYNAMICS IN PATIENTS WITH OPHTHALMOPATHOLOGIES BY ELECTROSTIMULATION OF THE OPTICAL ANALYSER

The effect of indirect through-skin electrostimulation of the optical analyser peripheral part on cerebral blood flow dynamics in persons with ophthalmopathologies has been studied. It has been shown, that the cerebral circulation of blood improves in persons with the defeats of the optical analyzer different departments under electrostimulation effect. Perhaps, that decreasing of constrictive reactions in internal carotid and vertebral arteriers vascular pools is the result of autonomic nervous system vegetative centres afferent stimulation.

Key words: electrostimulation, optical analyzer, cerebral blood flow dynamics.

КОМПЛЕКСНА ДІЯ СТАТИЧНИХ, ДИХАЛЬНИХ І РЕЛАКСАЦІЙНИХ ВПРАВ НА ОПОРНО-РУХОВИЙ АПАРАТ 5–6-РІЧНИХ ДІТЕЙ

*Обласний дитячий психоневрологічний санаторій
Луганської області, м. Стаханів,
Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова*

Фізичний розвиток є одним з основних показників здоров'я і тісно пов'язаний з поставою дітей [1]. Порушення постави частіше виявляється у п'ятирічних дітей, особливо з затримкою росту та розвитку [2]. Це пов'язано з тим, що з 5 до 7 років різко збільшуються темпи росту тіла у довжину на фоні слабого розвитку глибоких м'язів спини та зв'язкового апарата [2–5].

Неправильна постава позначається на функціональному стані усього організму, передусім органів грудної та черевної порожнини [1; 3]. У дітей з порушенням постави виявлено збільшення частоти дихання, на 8–15 % більш низькі показники життєвої ємності легенів, помірна недостатність насичення артеріальної крові киснем [2]. При виразних формах сколіозу спостерігаються розлади легеневої вентиляції та гіпоксія тканин [1; 2].

У старшому дошкільному віці закінчується розвиток кори великого мозку (до 7 років), швидко розвивається руховий відділ кори великого мозку [3], особливо інтенсивно відбувається морфологічне диференціювання м'язової тканини та нервових закінчень [4]. Все це є основою для формування численних умовно-рефлекторних зв'язків — основи нових рухових навичок, що забезпечують у статичі та динаміці правильне положення тіла в просторі [6]. Вік з 5 до 7 років вважається другим

критичним періодом у розвитку рухової функції (перший — з 3 до 3,5 років) [4].

Методики вітчизняних та іноземних авторів [2; 3; 7; 8] для формування раціональної постави ґрунтуються на підвищенні силової витривалості м'язів тулуба, тренуванні загальної координації рухів і рівноваги, забезпеченні рівномірного нервово-м'язового напруження, поліпшення діяльності систем вегетативного забезпечення м'язової діяльності (в першу чергу, серцево-судинної та дихальної), зміцнення дихальної мускулатури, нормалізації основних нервових процесів. Навчання нових рухів і розвиток фізичних якостей передбачає певний рівень морфофункціональної зрілості опорно-рухового апарату.

Комплекси дихальних і фізичних вправ системи Хатха-йога також спрямовані на розв'язання вищевикладених завдань. Виявлено позитивний вплив статичних вправ йоги при остеохондрозі, вертеброгенних захворюваннях периферичної нервової системи [7; 9]. Вправи йоги сприяють корекції порушених взаємовідношень між сегментами хребта, активному деблокуванню нервових корінців та зменшенню м'язових контрактур і низької рухливості суглобів, збільшенню рухливості хребетного стовпа [7].

Метою даної роботи є визначення дії статичних, дихаль-

них та релаксаційних вправ йоги на формування постави у дітей 5–6 років, а також на розвиток лімітуючих її м'язових груп.

Матеріали та методи дослідження

В експерименті, що тривав 12 міс, брали участь 18 дітей (9 дівчаток і 9 хлопчиків). На початку експерименту вік дітей становив 5 років. Контрольна група була аналогічною експериментальній за кількістю, статтю та віком.

Діти контрольної групи виконували основні види рухів за програмою для дошкільних закладів: біг, стрибки, метання, повзання, лазіння, рухливі ігри, елементи спортивних ігор. Тривалість основних і ранкових занять у контрольній групі й експериментальній була однаковою.

В експериментальній (основній) групі діти виконували тричі на тиждень 30-хвилинні комплекси дихальних (8 пранаям) і статичних (32 асани) вправ системи Хатха-йога, а також щодня — 15-хвилинний ранковий статико-динамічний комплекс та спеціальні дихальні вправи йоги.

Комплекси статичних вправ включали: пози кобри, риби, верблюда, дерева, героя, напівлотоса, каное, плуга, стійка на плечах та ін. Виконання статичних вправ йоги обов'язково чергується з максимальним розслабленням всієї м'язо-

вої системи після кожної з них [9]. Тривалість статичних вправ від 10 с до 2 хв. Дихальні комплекси включали: повільне повне дихання, переривчасте прискорюване діафрагмальне дихання, спеціальні дихальні вправи із затримкою дихання на вди-ху та видиху.

На початку та наприкінці експерименту за стандартними методиками [2; 3; 5] були визначені постава (методика НДІ дитячої ортопедії ім. Г. І. Турнера) і рівень функціонального стану основних м'язових груп усіх дітей методами соматоскопії, хронометрії, рухових тестів, мануального м'язового тестування. Показники оцінювали за допомогою методів стандартів, кореляції та індексів [2; 10].

Статистичну обробку даних проводили методами не-прямих різниць. Для обчислення середньої помилки середнього арифметичного використувалася константна формула Петерса. Скорочення в статті: Д — дівчатка, Х — хлопчики.

Результати дослідження та їх обговорення

Статичні, дихальні та релаксаційні вправи йоги вплинули на динаміку розвитку основних м'язових груп. Показники статичної витривалості м'язів спини, м'язів плечового пояса та динамічної витривалості м'язів черевного преса наприкінці експерименту у дітей основної групи значно і вірогідно вище контрольної (таблиця). Зазначені м'язові групи є провідними у формуванні раціональної постави. Як недостатній, так і надмірний їх розвиток сприяє різним порушенням постави, що погіршує роботу різних органів і систем.

У наших дослідах відмічено значне поліпшення показників нормальної постави у дітей основної групи (з 33,3 % (Д); 44,4 % (Х) до 88,9 % (Д); 88,9 % (Х)) порівняно з контрольною (з 33,3 % (Д); 66,7 % (Х) до 44,4 % (Д); 66,7 % (Х)). Високі показники нормальної постави дітей основної групи (рисунок) взає-

мопов'язані зі ступенем розвитку вказаних вище м'язових груп і дозволяють рекомендувати показники рівня розвитку цих м'язових груп як нормативні для дітей 6 років.

Режим виконання дітьми статичних вправ йоги — дозоване напруження означених м'язових груп з максимальним розслабленням всієї м'язової системи після кожного з них — виключає перенапруження опорно-рухового апарату та пов'язані з ним порушення капілярного кровообігу, дистрофію м'язів, дегенеративні зміни в закінченнях рухових нервів. Крім того, перебудова мікроскопічної структури кісток і м'язів активізується найбільшою мірою під впливом навантажень, у яких значне напруження чергується з менш значним або з розслабленням м'язів. До того ж постізометрична релаксація м'язів дає змогу знімати в них локальний гіпертонус та опосередковано впливати на функціональні блоки хребта.

Особливий інтерес викликає аналіз динаміки розвитку

Таблиця

Зміни показників функціонального стану основних м'язових груп у 5-річних дітей різної статі під впливом статичних і дихальних вправ протягом 12 міс, М±m

Показники	На початку експерименту			Наприкінці експерименту	
	Стать	Контрольна група	Основна група	Контрольна група	Основна група
Статична витривалість м'язів спини, с	Д	47,44±4,03	60,56±8,86	56,33±3,59	90,44±9,15**
	Х	49,78±8,56	64,11±10,48	59,78±6,30	96,11±12,35*
Статична витривалість м'язів плечового пояса, с	Д	39,22±4,72	37,44±5,51	59,33±5,46	78,56±5,81*
	Х	56,56±7,08	42,33±6,45	69,11±9,50	107,22±7,77**
Динамічна витривалість м'язів черевного преса (к-ть разів)	Д	13,22±2,85	12,78±2,56	21,00±3,15	29,56±2,16*
	Х	15,44±2,46	19,00±3,15	17,89±2,41	48,89±6,64***
Динамічна витривалість кистей обох рук (к-ть разів)	Д	77,22±11,61	76,11±9,30	101,00±11,12	153,89±19,93*
	Х	69,67±10,18	73,33±7,82	86,56±9,54	185,44±42,90*
Тест: метання медицинбола 1 кг, см	Д	229,56±10,23	235,22±19,19	252,00±9,54	288,56±17,12
	Х	279,78±26,37	277,33±22,48	307,11±23,86	323,00±20,86
Тест: стрибок вгору з місця, см	Д	15,44±1,18	17,78±0,89	18,67±1,03	22,00±0,79*
	Х	18,22±1,08	18,78±1,48	21,11±0,64	22,78±0,98
Тест: стрибок в довжину з місця, см	Д	95,00±1,28	98,78±5,02	104,78±2,76	121,44±3,15**
	Х	101,78±5,81	106,89±2,80	105,89±5,95	123,56±3,35*
Тест: проходження по координаційній дошці, с	Д	49,00±4,03	55,78±3,44	40,89±2,61	29,33±1,03***
	Х	50,22±1,97	58,56±3,35*	35,89±2,80	29,22±0,98*

Примітка. Вірогідність різниці між показниками контрольної та основної груп: * — P < 0,05; ** — P < 0,01; *** — P < 0,001.

м'язових груп за тестами: стрибок вгору з місця та стрибок в довжину з місця. Протягом дослідження діти основної групи, на відміну від контрольної, не виконували стрибкових вправ. Однак наприкінці експерименту вони мали вірогідно більш високі показники, ніж у контрольній групі (див. таблицю).

Відомо, що під впливом навантажень силові можливості м'язів можуть зростати у кілька разів. Ці результати досягаються внаслідок змін не тільки у м'язах, але і в кістково-зв'язковому апараті, сухожилках м'язів. Під час виконання дітьми статичних вправ йоги ніякої зовнішньої роботи не відбувається, енергія (АТФ) витрачається на підтримку напруження м'язів — натягання, яке розвивається скорочувальними елементами в міофібрилах, передається сарколемі та через неї на сухожилки м'язів.

Вважаємо, що зміцнення сухожилків м'язів і зв'язок під час виконання статичних вправ йоги має велике значення у формуванні раціональної постави, тому що спочатку вигини хребетного стовпа утримуються завдяки активній роботі мускулатури, а потім — внаслідок змін у будові зв'язкового апарату, хрящових і кісткових елементів його.

При формуванні вигинів хребетного стовпа та їх відхилень тривале утримання статичних поз, що відтворюють контур раціональної постави (пози гори, дерева, героя та ін.), сприяє, на нашу думку, формуванню навички правильної постави на основі м'язово-суглобового відчуття, створенню рівномірного нервово-м'язового напруження, умовно-рухового рефлексу «постави», а саме правильного утримання тіла, що переходить у динамічний стереотип.

За час експерименту діти основної групи повністю засвоїли базові дихальні вправи йоги, найголовнішою з яких для дітей старшого дошкільно-

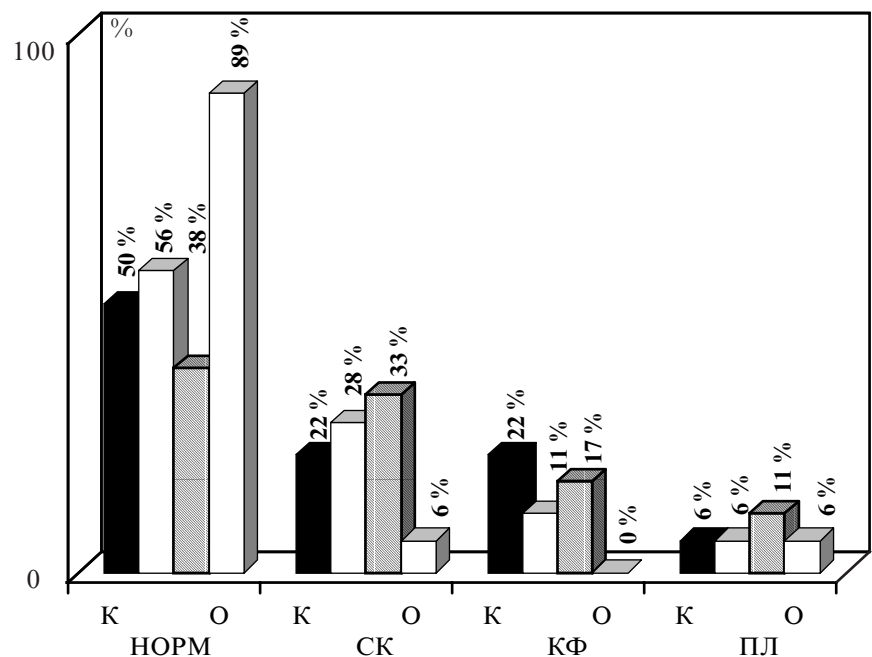


Рисунок. Розподіл постави у дітей контрольної (К) та основної (О) груп на початку (темні стовпчики) та наприкінці (світлі стовпчики) експерименту, %: НОРМ — нормальна постава; СК — сколіотична постава; КФ — кругла та кругло-увігнута спина (сутулуватість, тотальний кіфоз і кіфотична постава); ПЛ — плоска та плоско-увігнута спина (випрямлена та лордична постава)

го віку, на наш погляд, є цикл повного дихання (діафрагмальне, грудне, верхньо-грудне дихання).

Розвиток правильного дихання — необхідна умова корекції взагалі та при різних деформаціях відповідає окремим завданням корекції хребта і грудної клітки, сприяє нормальному функціонуванню нервово-м'язового апарату та слугуватиме фактором оздоровлення всього організму.

Дихальні вправи йоги, особливо з затримкою дихання, значно впливають на стан нервово-м'язового апарату. При їх виконанні насичення крові, органів і тканин киснем змінюється кисневим голодуванням і підвищенням концентрації вуглекислоти. Така зміна є могутнім стимулятором усіх видів обміну речовин. Вуглекислота бере участь у розподілі іонів натрію в тканинах, отже, регулює збудливість нервових клітин, впливає на проникність клітинних мембран, відіграє важливу роль у біосинтезі білка тощо.

Поліпшення функціонального стану нервово-м'язового апарату під впливом статичних і дихальних вправ йоги відображає значне і вірогідне підвищення координаційних здатностей дітей основної групи порівняно з контрольною (див. таблицю).

Висновки

1. Комплексне використання статичних, дихальних і релаксаційних вправ йоги сприяє значному розвитку рухових якостей, що лімітують формування нормальності постави, — сили, витривалості, координаційних здібностей дітей старшого дошкільного віку, поліпшує загальний фізичний розвиток, створює сприятливі основи для розвитку опорно-рухового апарату.

2. Вправи йоги справляють коригувальний вплив при порушеннях і захворюваннях опорно-рухового апарату, їх можна рекомендувати для використання у дошкільних педагогічних і медичних закладах і установах.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Pang D.* Disorders of the Pediatric spine. — N. Y.: Raven Press, 1995. — 668 p.
2. *Вайнруб Е. М., Волощук А. С.* Гигиена обучения и воспитания детей с нарушениями осанки и больших сколиозом. — К.: Здоров'я, 1988. — 136 с.
3. *Детская* спортивная медицина: Рук. для врачей / Под ред. С. Б. Тихвинского, С. В. Хрущева. — М.: Медицина, 1991. — 560 с.
4. *Фомин Н. А., Вавилов Ю. Н.* Физиологические основы двигательной активности. — М.: ФиС, 1991. — 224 с.
5. *Ульрих Э. В.* Аномалии позвоночника у детей: Рук. для врачей. — СПб.: СОТИС, 1995. — 333 с.
6. *Бернштейн Н. А.* Физиология движений и активность. — М.: Наука, 1990. — 495 с.
7. *Шарма П. Ш.* Йога против страданий позвоночника: Пер. с англ. — К.: УО РППО, Укр. отд, 1990. — 96 с.
8. *Кланчук В. В., Дзяк Г. В., Муравов І. В.* Лікувальна фізкультура та спортивна медицина. — К.: Здоров'я, 1995. — 310 с.
9. *Ebert D.* Physiologische Aspekte des Yoga. — Leipzig: Georg Thieme, 1986. — 158 S.
10. *Ланач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н.* Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях. — К.: МОРИОН, 2002. — 160 с.

УДК 612.7+616.7-053.4

О. М. Дорохов, Л. М. Карпов

КОМПЛЕКСНА ДІЯ СТАТИЧНИХ, ДИХАЛЬНИХ І РЕЛАКСАЦІЙНИХ ВПРАВ НА ОПОРНО-РУХОВИЙ АПАРАТ 5–6-РІЧНИХ ДІТЕЙ

Досліджено дію статичних, дихальних і релаксаційних вправ йоги на опорно-руховий апарат дітей дошкільного віку. Виявлено значне підвищення показників силової витривалості м'язів тулуба, інших рухових якостей і поліпшення постави. Установлено взаємозв'язок цих показників, а також вплив вправ йоги на формування рівномірного нервово-м'язового напруження та навик правильної постави. Показано значення дихальних і релаксаційних вправ йоги у формуванні раціональної постави.

Ключові слова: вправи йоги, функціональний стан м'язових груп, м'язово-суглобове відчуття, руховий навик, постава.

UDC 612.7+616.7-053.4

O. M. Dorokhov, L. M. Karpov

COMPLEX INFLUENCE OF STATIC, BREATHING AND RELAXATION EXERCISES UPON THE SKELETON AND MUSCULAR SYSTEM OF THE CHILDREN AGED 5–6

In this article the influence of static, breathing and relaxation yoga exercises on the skeleton muscular system among pre-school children is analyzed. Considerable increase of muscular endurance showing, improvement of a child's carriage and other motor qualities are revealed. Correlation of these showings, as well as the influence of yoga exercises on the formation of even neuromuscular tension and the proper carriage habits is found. The importance of breathing and relaxation yoga exercises for rational carriage formation is shown.

Key words: yoga exercises, functional state of muscular groups, muscular-joint feeling, motor skills, carriage.

УДК 616.24-056,3-084.5

Ф. Й. Щепанський,

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

В. В. Годован, канд. мед. наук, доц.,

М. С. Регеда, акад. АН вищої школи України, д-р мед. наук, доц.

ВПЛИВ АНТИОКСИДАНТА АЛЬФА-ТОКОФЕРОЛУ АЦЕТАТУ НА ВМІСТ ПРОДУКТІВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ І АКТИВНІСТЬ ФЕРМЕНТІВ АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ В ЛЕГЕНЕВІЙ ТКАНИНІ МОРСЬКИХ СВИНОК ПРИ МОДЕЛЬНОМУ ПРОЦЕСІ АЛЕРГІЧНОГО АЛЬВЕОЛІТУ

Львівський медичний інститут

Одеський державний медичний університет

Вступ

Проблема патогенезу, діагностики та лікування хворих на екзогенний алергічний альвеоліт (ЕАА) за останні десятиріччя набула особливої гос-

тоти і є актуальною для алергології, терапії, пульмонології, профпатології, фармакології та патологічної фізіології. Це пояснюється, з одного боку, появою нових видів ЕАА, а з другого — складністю діагно-

стики цього захворювання, яке може перебігати під маскою бронхітів, туберкульозу, грипу, гострих респіраторних вірусних захворювань, а також застосуванням до певної міри застарілих методик у клі-

нічній практиці лікаря-пульмонолога, алерголога.

Це захворювання набуло соціально-економічного значення, через те що призводить до тимчасової непрацездатності та інвалідності. Дещо полегшує проблему те, що ЕАА має відносно невелику питому вагу, лише 2,3 % від усієї патології бронхолегеневого апарату. Проте, знати про це захворювання необхідно не лише клініцистам терапевтичного профілю, але й теоретикам, які займаються проблемами алергії та пульмонології. Знаючи механізми розвитку та діагностики ЕАА, можна призначити етіопатогенетичну терапію, спрямовану на одужання хворого та запобігання виникненню різноманітних ускладнень.

Перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ) є одним із важливих механізмів, які регулюють стабільність і проникність мембран [2], і відіграє суттєву роль в патогенезі ЕАА. Відомо, що стабільність процесів ПОЛ і антиоксидантної системи (АОС) сприяє нормальній життєдіяльності клітин і організму в цілому [2]. За фізіологічних умов рівень ПОЛ підтримується завдяки рівновазі про- і антиоксидантної систем. Надмірна ініціація ПОЛ в організмі людини призводить до виснаження АОС і може спричинятися різними екзо- та ендогенними факторами (алергія, стрес, запалення, інфекція). Антиоксидантний потенціал крові і тканин включає в себе антиоксидантні ферменти (СОД, каталазу, пероксидазу, церулоплазмін), жиророзчинні та водорозчинні антиоксиданти (альфа-токоферол ацетат, ретинол, глутатіон, аскорбінову кислоту).

Найбільш вивченим серед антиоксидантів є альфа-токоферол ацетат. Проте у доступній нам літературі не показано, як саме впливає цей антиоксидант (АО) на вміст дієних кон'югатів (ДК), малоно-

вого діальдегіду (МДА), активність супероксиддисмутази (СОД) і каталази в легеневій тканині морських свинок при модельному процесі алергічного альвеоліту (МПАА). Саме це стало метою нашого дослідження.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводили на 30 морських свинках (обох статей) масою тіла 0,25–0,27 кг. Тварин розподілили на три групи. Перша — контроль (10 інтактних морських свинок), друга (n=10) — хворі на МПАА свинки до лікування і третя (n=10) — хворі тварини, яким вводили антиоксидант альфа-токоферол ацетат (альфа-ТФА) перорально дозою 100 мг/кг маси тіла впродовж 10 днів.

Відтворення ЕАА здійснювалося за методом [4]. Він полягав у тому, що тваринам проводили інгаляції аерозолу кормового білка еприну в концентрації 0,09–1,5 мг/м³ впродовж 30 днів. Після цього тварин декапітували, брали легеневу тканину для визначення в ній вмісту продуктів ПОЛ і активності ферментів АОС. Дослідження цих тестів здійснювали в інтактних тварин, хворих на МПАА до і після лікування альфа-ТФА.

Рівень ДК і МДА вивчали за методом [1; 3], активність ферментів (СОД і каталази) в легеневій тканині — за [11; 12].

Результати обробляли статистично методом Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

У результаті проведених досліджень встановлено, що у морських свинок, хворих на МПАА, спостерігається підвищення продуктів як початкового, так і завершального етапів ПОЛ. Зокрема, зростає вміст ДК, МДА в легеневій тканині відповідно на 88,2 і 114,3 % (табл. 1) порівняно з контрольними величинами в інтактних тварин.

Водночас показники активності окремих ферментів АОС зазнали таких же змін, як і ті, що характеризують прооксидантні процеси (ДК і МДА). Так, виявлено, що активність СОД зростала на 94,2 %, а каталази — на 87,7 % в легенях тварин, хворих на МПАА, порівняно з контролем. Одержані результати дали можливість охарактеризувати функціональний стан прооксидантно-антиоксидантних систем при цьому захворюванні. У наших експериментах також доведено, що стимулюються як процеси ПОЛ, так і активність АОС.

Застосування антиоксиданта альфа-ТФА впродовж 10 днів перорально дозою 100 мг/кг маси тіла тварин (табл. 1, 2) приводить до зниження продуктів ПОЛ. Вміст ДК і МДА зменшувався на 37,0 і 42,9 % у легеневій тканині при МПАА порівняно з групою хворих тварин, які не піддавалися впливу цього АО.

Таблиця 1

Дія антиоксиданта альфа-ТФА на вміст у легеневій тканині тварин ДК і МДА при МПАА, $M \pm m$, нмоль/мл, (г), n=10

Групи тварин		ДК	МДА
(Контрольна) інтактні тварини		11,9±0,8	21,6±1,2
Модельний процес алергічного альвеоліту	До лікування	22,4±1,2 P<0,05	46,3±1,9 P<0,05
	Після лікування альфа-ТФА	14,1±0,9 P ₁ <0,05	26,4±1,2 P ₁ <0,05

Примітка. У табл. 1 і 2: вірогідність різниці: P — порівняно з контролем; P₁ — порівняно з групою тварин, хворих на МПАА, які не піддавалися впливу альфа-ТФА (до лікування)

Вплив альфа-ТФА на вміст у легеневій тканині СОД і каталази при МПАА, $M \pm m$, $n=10$

Групи тварин		СОД, ум. од./мл, (г)	Каталаза, ум. од./мл, (г)
Контроль (інтактні тварини)		120,8±5,8	44,1±2,1
Модельний процес алергічного альвеоліту	До лікування	234,6±10,0 P<0,05	82,8±4,0 P<0,05
	Після терапії альфа-ТФА	130,6±5,7 P ₁ <0,05	48,6±2,1 P ₁ <0,05

Призначення альфа-ТФА морським свинкам в аналогічному режимі терапії, в яких був відтворений МПАА, дає можливість знизити показники активності окремих ферментів антиоксидантної системи. Так, внаслідок проведеного лікування активність СОД і каталази знижувалася в легеневій тканині на 44,3 і 41,3 % порівняно із хворими тваринами, яким не вводили перорально цей антиоксидант.

Таким чином, МПАА характеризується підвищенням продуктів ПОЛ — ДК і МДА й активності ферментів АОС — СОД і каталази в легеневій тканині морських свинок, що свідчить про активізацію процесів ПОЛ і ферментативної АОС.

Використання антиоксиданта альфа-токоферолу ацетату (вітаміну Е ацетату) тваринам, хворим на модельний процес алергічного альвеоліту,

знижує продукти ПОЛ й активність ферментів АОС і свідчить про доцільність призначення цього антиоксидантного препарату в комплексній терапії, що пов'язано з коригувальною дією його на порушені патофізіологічні механізми розвитку окремих ланок прооксидантно-антиоксидантної системи в легеневій тканині морських свинок.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гаврилов В. Б., Мишкорудная М. И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме // Лаб. диагностика ишемической болезни сердца. — К.: Здоров'я, 1989. — С. 170-171.
2. Гончарук Є. Г., Коршун М. М. Вільнорадикальне окислення як універсальний неспецифічний механізм пошкоджуючої дії шкідливих чинників довкілля // Журн. Академії мед. наук України. — 2004. — Т 10, № 1. — С. 131-150.

3. Коробейникова Э. Н. Модификация определения продуктов ПОЛ в реакции с тиобарбитуровой кислотой // Лаб. дело. — 1989. — № 7. — С. 8-10.

4. А. с. № 1467567. Способ моделирования аллергического альвеолита / В. И. Немыря, О. В. Заремба и др. — Оpubл. 23.03.89. Бюл. № 11.

5. Пухлик Б. М. Алергічні захворювання: Навч. посібник. — Вінниця: Нова книга, 2004. — 240 с.

6. Регада М. С. Екзогенний алергічний альвеоліт. — Львів: Сполох, 2001. — 166 с.

7. Регада М. С. Механізми пошкодження та захисту при екзогенному алергічному альвеоліті: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Одеса, 1996. — 41 с.

8. Регада М. С., Гайдучок І. Г. Пульмонологія: Навч. посібник. — Вид. друге, доп. та переробл. — Львів, 2000. — 436 с.

9. Регада М. С., Кресюн В. Й., Федорів Я. М. Клінічна алергологія. — Вид. четверте, доп. та переробл. — Львів: Сполох, 2004. — 210 с.

10. Хоменко А. Г., Мюллер С. Т., Шиллинг В. Экзогенный аллергический альвеолит. — М.: Медицина, 1987. — 280 с.

11. Holmes R., Masters C. Epigenetic interconversions of the multiple forms of mouse liver catalase // FEBS LETT. — 1970. — Vol. 11, N 1. — P. 45-48.

12. Fried R. Enzymatic and non-enzymatic assay of superoxide dismutase // Biochemie. — 1975. — Vol. 57, N 5. — P. 657-660.

УДК 616.24-056,3-084.5

Ф. Й. Щепанський, В. Й. Кресюн, В. В. Годован, М. С. Регада

ВПЛИВ АНТИОКСИДАНТА АЛЬФА-ТОКОФЕРОЛУ АЦЕТАТУ НА ВМІСТ ПРОДУКТІВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ І АКТИВНІСТЬ ФЕРМЕНТІВ АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ В ЛЕГЕНЕВІЙ ТКАНИНІ МОРСЬКИХ СВИНОК ПРИ МОДЕЛЬНОМУ ПРОЦЕСІ АЛЕРГІЧНОГО АЛЬВЕОЛІТУ

У роботі вивчено коригувальний вплив антиоксиданта альфа-токоферолу ацетату на вміст у легеневій тканині морських свинок дієнових кон'югатів, малонового діальдегіду, СОД і каталази при експериментальному алергічному альвеоліті.

Ключові слова: альфа-токоферол ацетату, дієнові кон'югати, малоновий діальдегід, експериментальний алергічний альвеоліт.

UDC 616.24-056,3-084.5

F. I. Schepansky, V. I. Kresiun, V. V. Godovan, M. S. Regeda

THE ALFA-TOKOFEROL ACETATE ANTIOXIDANT INFLUENCE UPON LIPID PEROXIDATION PRODUCTS CONTENT, AND FERMENTS ACTIVITY OF ANTIOXIDANT SYSTEM IN THE LUNG TISSUE OF GUINEA PIGS IN ALLERGIC ALVEOLITIS MODEL PROCESS

In the work it was studied a correcting influence of antioxidant alfa-tokoferol acetate upon Guinea pigs lung tissue content — of dien conjugates, malonic dialdehyde, SOD and catalase in experimental allergic alveolitis.

Key words: alfa-tokoferol acetate, dien conjugates, malonic dialdehyde, experimental allergic alveolitis.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛИЗИНОПРИЛА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Сумской государственной университет

Значительная роль в патогенезе хронической сердечной недостаточности (ХСН) отводится активации симпатико-адреналовой, ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС), антидиуретической и простагландиновой систем, натрийуретическим пептидам [1; 2].

При активации РААС ангиотензин II является сильнодействующим вазоконстриктором, способствует усилению сопротивления периферических артерий и спазму коронарных артерий, повышению сократительной способности миокарда, стимуляции роста и гипертрофии кардиомиоцитов. Эти эффекты связаны с воздействием на трансмембранный ток кальция [3] и симпатикоадреналовую систему [4]. Кроме того, ангиотензин II стимулирует биосинтез альдостерона, в результате чего происходит задержка в организме натрия и воды при увеличении калийуреза, развитие фиброза тканей.

В настоящее время изучается эффективность блокаторов бета-адренергических рецепторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонистов кальция, антагонистов рецепторов ангиотензина II, антагонистов рецепторов альдостерона и др. Детальное изучение роли РААС в механизмах развития заболеваний сердечно-сосудистой системы и их осложнений позволило рекомендовать ингибиторы АПФ для лечения больных не только с артериальной гипертензией

(АГ), но и с ХСН [5]. По словам академика Л. Т. Малой, эти препараты стали «краеугольным камнем» в лечении больных с ХСН [6], в настоящее время показаны всем этим больным при отсутствии противопоказаний. Результаты крупных многоцентровых исследований доказали эффективность ингибиторов АПФ для лечения ХСН и ее осложнений [7].

В настоящее время ингибиторы АПФ нашли широкое применение в клинике. Основное действие ингибиторов АПФ делат на физиологическое (снижение активности АПФ, увеличение уровня АРП и ангиотензина I в крови, снижение содержания в крови ангиотензина II и альдостерона) и фармакологическое (устранение вазопрессорного, антидиуретического и антинатрийуретического действия ангиотензина II, потенцирование сосудорасширяющего действия брадикинина, действие на центральную и вегетативную нервную, калликреин-кининовую, простагландиновую системы). В настоящее время вполне обосновано считают назначение больным с ХСН ингибиторов АПФ основой патогенетической терапии таких больных, и если врач не назначает больному этих препаратов, он лишает его возможности продления жизни [8–10].

Преимуществом ингибиторов АПФ перед другими классами антигипертензивных препаратов является отсутствие

влияния на углеводный и липидный обмен и их органопротекторный, а именно ангиопротекторный и нефропротекторный эффект. Способность ингибиторов АПФ блокировать АПФ, вследствие чего снижается концентрация ангиотензина II, повышается содержание брадикинина и простагландинов, приводит к снижению периферического сосудистого сопротивления. Ингибиторы АПФ восстанавливают баланс вазоактивных эндотелиальных факторов, таких как повышение секреции эндотелием оксида азота, уменьшение продукции эндотелина I, что нормализует тонус сосудов. Благодаря способности расширять выносящие артериолы клубочков, снижать внутриклубочковое гидростатическое давление и проницаемость мембраны клубочков, осуществляется нефропротекторный эффект ингибиторов АПФ. Последнее время эти препараты занимают особое место в лечении пациентов с проявлениями метаболического синдрома (МС) [11; 12].

Понятие МС подразумевает комплекс взаимосвязанных нарушений углеводного и жирового обмена, механизмов регуляции артериального давления и функции эндотелия, развитие которых обусловлено снижением чувствительности тканей к инсулину. Компоненты МС служат факторами риска заболеваний, обусловленных атеросклерозом [12].

Применяемые диуретики и бета-блокаторы могут отри-

цательно влиять на действие инсулина. В противоположность этому ингибиторы АПФ способны улучшать чувствительность тканей к инсулину при сахарном диабете (СД) II типа [8], что подтверждает правильность выбора ингибиторов АПФ для лечения пациентов с МС.

Цель работы: оценить влияние ингибитора АПФ лизиноприла на морфофункциональное состояние миокарда левого желудочка (ЛЖ) у больных с ХСН при МС.

Материалы и методы исследования

Обследованы 68 больных с МС (29 мужчин и 39 женщин) среднего возраста — (57,13±1,61) лет. У всех больных установлен диагноз ИБС, длительность заболевания составила (12,5±1,2) года.

У всех 68 больных выявлено не менее трех клинических симптомов, характеризующих ХСН. В большинстве случаев это были диспноэ, повышенная утомляемость, ограничение физической активности, отеки на нижних конечностях. ХСН I функционального класса (ФК), согласно классификации NYHA [13], выявлена у 31 (45,58 %) пациентов, II — у 37 (54,42 %).

В ходе исследования проводили антропометрическое обследование, определение АД, ЭКГ, содержания глюкозы, общего холестерина (ХС) и триглицеридов (ТГ), эхокардиографию (ЭхоКГ). Определяли следующие антропометрические

показатели: массу тела (М, кг), рост (Р, м), ИМТ (кг/м²), окружность талии (ОТ, см), окружность бедер (ОБ, см). Вычисляли ИМТ по формуле: M/P^2 .

У 47 пациентов выявлен СД II типа, у 21 больного обнаружена НТГ. Устанавливали МС при наличии основных критериев: НТГ или СД II типа; абдоминального ожирения (АО), если индекс массы тела (ИМТ) > 25 кг/м² и отношение ОТ/ОБ более 0,9; дислипотеинемии (уровень ТГ выше 1,65 ммоль/л, общего ХС выше 5,2 ммоль/л) [11; 12].

В контрольную группу вошли 20 пациентов с АГ без клинических проявлений МС. Контрольная группа была сопоставима по полу, возрасту, тяжести и давности АГ с основной группой. Также обследовано 15 здоровых лиц, сопоставимых по возрасту с основной группой.

Уровень глюкозы в капиллярной крови определяли глюкозооксидазным методом с использованием наборов реактивов «Глюкоза-Агат» (Россия). Уровни общего ХС и ТГ определяли ферментативным методом в сыворотке крови, полученной из локтевой вены утром, после 12-часового голодания.

Состояние внутрисердечной гемодинамики оценивалось при проведении двухмерной ЭхоКГ по общепринятой методике на аппарате TU 628 Radmir до и после курса лечения. Определяли параметры, характеризующие систолическую

и диастолическую функции миокарда ЛЖ: конечный диастолический размер (КДР) и объем (КДО), конечный систолический размер (КСР) и объем (КСО), ударный объем (УО), минутный объем (МО), фракцию выброса (ФВ), фракцию укорочения переднезадней оси ЛЖ (FS), скорость циркулярного укорочения волокон миокарда (Vcf), продольный размер левого предсердия (ЛП), толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщину задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ). Всем пациентам был назначен лизиноприл (диротон) в дозе от 5 мг до 20 мг в сутки в течение 3 нед.

Полученные результаты обработаны методами вариационной статистики и корреляционного анализа. Для оценки достоверности различий использовали t-критерий Стьюдента и показатель достоверности Р. Различия считали статистически достоверными при $P < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

При изучении состояния углеводного и жирового обмена у пациентов с МС по сравнению с группой без МС отмечалось повышение содержания глюкозы, достоверное повышение уровня триглицеридов и общего холестерина (табл. 1).

Результаты ЭхоКГ, зарегистрированные в обеих исследуемых группах, носят однонаправленный характер и отличаются лишь интенсивностью (табл. 2).

При проведении ЭхоКГ в процессе лечения лизиноприлом было отмечено статистически значимое уменьшение средних величин КСР на 13,07 % (от $3,90 \pm 0,14$ до $3,49 \pm 0,16$ см), КДР на 7,43 % (от $5,38 \pm 0,13$ до $4,98 \pm 0,14$ см), объемов ЛЖ (КСО на 23,46 % — от $78,37 \pm 7,52$ до $59,98 \pm 5,38$ мл; КДО на 17,72 % — от $159,01 \pm 10,48$ до $130,82 \pm 8,45$ мл).

Таблица 1

Показатели углеводного и жирового обмена у пациентов 1-й и 2-й группы

Показатель	1-я группа	2-я группа
ИМТ, г/м ²	347,01±1,30*	240,60±1,12
ОТ/ОБ	0,99±0,03*	0,72±0,02
Глюкоза, ммоль/л	8,11±0,38*	5,38±0,21
Общий холестерин, ммоль/л	6,40±0,16*	5,20±0,12
Триглицериды, ммоль/л	2,80±0,24**	1,89±0,20

Примечание. Различия показателей достоверны по сравнению со 2-й группой: * — $P < 0,001$, ** — $P < 0,01$.

Показатели центральной гемодинамики на фоне лечения лизиноприлом, М±m

Показатель	Основная группа		Контроль, n=20	P		
	До лечения, n=68	После лечения, n=31		1:2	1:3	2:3
	1	2	3			
КДР, см	5,38±0,13	4,98±0,14	3,82±0,23	<0,05	<0,001	<0,001
КСР, см	3,90±0,14	3,49±0,16	2,85±0,23	<0,05	<0,001	<0,05
КСО, мл	78,37±7,52	59,98±5,38	43,09±10,50	<0,05	<0,01	>0,05*
КДО, мл	159,01±10,48	130,82±8,45	123,58±13,18	<0,05	<0,05	>0,05*
ФВ, %	50,36±2,04	54,98±2,84	65,89±3,12	<0,05	<0,001	<0,05
FS, %	22,67±2,40	24,32±1,94	31,71±3,48	>0,05*	<0,01	<0,05

Примечание. * — различия статистически недостоверны.

Выводы

1. Препарат лизиноприл проявляет метаболическую нейтральность к углеводному и липидному обмену у пациентов с МС.

2. Включение в терапию лизиноприла способствует нормализации ряда параметров функции ЛЖ у больных ХСН с МС.

Таким образом, рекомендуется своевременно включать в комплексную терапию ХСН ингибиторы АПФ (лизиноприл), что снизит риск прогрессирования ХСН у больных с метаболическим синдромом.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Малая Л. Т., Горб Ю. Г.* Хроническая сердечная недостаточность: достижения, проблемы, перспективы. — Харьков: Торсинг, 2002. — 768 с.
2. *Малая Л. Т., Горб Ю. Г., Рачинский И. Д.* Хроническая недостаточ-

ность кровообращения. — К.: Здоров'я, 1994. — 624 с.

3. *Скупой С. М., Малышко Л. Н.* Современные представления о применении ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в кардиологии // Укр. кардіол. журнал. — 1994. — № 5-6. — С. 105-110.

4. *Lindpainter K., Ganten D.* Tissue renin-angiotensin system and their modulation: The heart as a paradigm for new aspects of converting enzyme inhibition // *Cardiology*. — 1991. — Vol. 79, Suppl. 1. — P. 32-44.

5. *Outcomes of reference pricing for angiotensin-converting-enzyme inhibitors / S. Schneeweiss, A. M. Walker, R. J. Glynn et al. // New Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 346, N 11. — P. 822-829.

6. *Braunwald E.* ACE-inhibitors — a cornerstone of treatment of heart failure // *New Engl. J. Med.* — 1991. — Vol. 325. — P. 351-353.

7. *Воронков Л. Г.* Терапевтический потенциал ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента // Укр. кардіол. журнал. — 2002. — № 2. — С. 5-9.

8. *Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors, Ca²⁺ channel antagonists and α -adrenergic blockers on glu-*

cose and lipid metabolism in NIDDM patients with hypertension / M. Giordano, M. Matsuda, L. Sanders et al. // Diabetes. — 1995. — Vol. 44. — P. 665-671.

9. *McKenzie D. B., Couley A. J.* Drug therapy in chronic heart failure // *Postgrad. Med. J.* — 2003. — Vol. 79. — P. 634-642.

10. *Philbin E. F., Rocco Jr. T. A.* Use of angiotensin — converting enzyme inhibitors in heart failure with preserved left ventricular systolic function // *Amer. Heart Journal.* — 1997. — Vol. 134 (part 1). — P. 188-195.

11. *Целуйко В. И., Ляшенко А. В., Каравайцева М. И.* Активность ангиотензинпревращающего фермента у больных с метаболическим синдромом X // *Серце і судини.* — 2003. — № 4. — С. 65-71.

12. *Erbas T.* Metabolic syndrome // *Acta Diabetol.* — 2003. — N 40. — P. 401-404.

13. *Gender difference in diastolic function in hypertension / J. N. Bella, V. Palmieri, D. W. Kitzman, et al. // Amer. J. Cardiol.* — 2002. — Vol. 89, N 1. — P. 1052-1056.

УДК 616.12.-616.379

Н. В. Демикхова

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛИЗИНОПРИЛА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

В литературе описана значимость активации систем нейрогуморальной регуляции в клинике и лечении хронической сердечной недостаточности (ХСН). Эти основные положения необходимо учитывать при применении ингибиторов АПФ в лечении больных с ХСН. Фактором риска и усугубления ХСН является каждый из компонентов метаболического синдрома (МС). Высокая атерогенность их сочетания обусловлена тем, что они связаны метаболически. Проведен скрининг хронической сердечной недостаточности у пациентов при МС. С помощью эхокардиографии изучены критерии дисфункции миокарда левого желудочка. Отмечено положительное влияние лечения лизиноприлом на функциональное состояние левого желудочка.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, метаболический синдром, лизиноприл.

UDC 616.12.-616.379

N. V. Demikhova

EFFICACY OF TREATMENT IN CHRONIC HEART FAILURE PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

Significance of activation of neurohumoral regulation systems in clinics and treatment of chronic heart failure (CHF) is in world literature data, that should be considered when applying angiotensin-converting enzyme inhibitors in treatment of patients suffering from CHF. Each of components of the metabolic syndrome (MS) is a well-known risk factor of CHF, and high atherogenicity of their clustering seems to be due to their metabolic interrelationships. A screening of CHF in patients with MS has been done. Echocardiographic criteria of left ventricle myocardial dysfunction were studied. One can see the positive effect of lisinopril on the functional state of left ventricle.

Key words: chronic heart failure, metabolic syndrome, lisinopril.

Г. Г. Горюшко, канд. хім. наук,
Г. С. Григор'єва, д-р хім. наук,
Н. Ф. Конахович, канд. хім. наук,
О. М. Величко

ВПЛИВ КВЕРЦЕТИНУ НА СТРУКТУРУ І ВЛАСТИВОСТІ ФОСФОЛІПІДНОГО БІШАРУ ЛІПОСОМ

Інститут фармакології та токсикології АМН України, Київ

Незалежно від етіології порушень процесів вільнорадикального окислення та антиоксидантного статусу організму (стрес, серцево-судинні патології, запалення, вплив ксенобіотиків та ін.), їх неминучим наслідком є ураження клітинних мембран. Це актуалізує пошук лікарських засобів на основі антиоксидантів, здатних інгібувати ліпоперекислення (ПОЛ) біомембран.

Рослинний флавоноід кверцетин (Кв) належить до ефективних біоантиоксидантів, антирадикальні властивості якого переважають такі у α -токоферолу — відомої «пластки» для радикальних частинок [1]. Широкий спектр біологічної дії Кв та його виправдане визначення як «універсального фармакофора» пов'язані з антиоксидантною та антирадикальною активністю, здатністю до хелатації вільних іонів металів — каталізаторів пероксидації і впливом на ферментні системи, що визначають окислювальний статус клітин [2]. При цьому фармакотерапевтичне застосування Кв реально обмежується низькою біодоступністю і високою біодеградацією його субстанції [3]. Перспективним шляхом створення ефективної лікарської форми Кв, в першу чергу — для парентерального застосування, може бути його введення до ліпосомальної структури.

Можливість взаємодії Кв із матрицею ліпосом — фосфоліпідами за участі π -електронної системи кверцетину та з

утворенням водневих зв'язків із фосфатною групою ліпиду показана методом ЯМР (C^{13}) на прикладі системи Кв — фосфатидилхолін (ФХ) ($C_{Кв} \geq C_{ФХ}$) [4]. Втім, практично не вивчалася природа такого зв'язку. Особливий інтерес становить порівняльне дослідження взаємодії Кв та його ліпосомальної форми (ЛКв) з біомембранами.

Мета роботи — вивчення здатності Кв до структурної модифікації ліпосомально організованих фосфоліпідів і впливу ЛКв на структурно-динамічні показники модельних мембран (ФХ-ліпосом) і біомембран ендоплазматичного ретикулума гепатоцитів *in vitro*. Для розв'язання цих завдань використані незалежні методи ІЧ-спектроскопії, мікрокалориметрії та флуоресцентного зондування.

Матеріали та методи дослідження

У роботі використана фармакопейна субстанція кверцетину — 3,5,7,3',4'-пентаоксифлавоно дигідрат [5]. Як модель біомембран обрані ФХ ліпосом препарату «Ліпін» (ліофілізований порошок, що містить у флаконі 500 мг ФХ і 400 мг D-лактози [6]). Ліпосомальну форму Кв (ЛКв) отримували за модифікованою методикою створення ліпосом [7]: водну суспензію ФХ (ячний лецитин) і Кв обробляли в ультразвуковому дезінтеграторі УЗДН-А в режимі середньої потужності при постійному охолодженні (з інтервалами 60 с). Отриману

емульсію послідовно фільтрували на фільтрах Millipore з утворенням ліпосом розміром 0,1–0,15 мкм, додавали кріопротектор — D-лактозу і проводили ліофільне висушування. Вміст компонентів у флаконі ЛКв: ФХ — 550 мг, Кв — 15 мг, лактоза — 320 мг.

Мембрани ендоплазматичного ретикулума (ЕР) гепатоцитів інтактних щурів лінії Вістар (маса 160–200 г) виділяли за методом диференційного центрифугування [8]. Концентрацію білка в мікросомах визначали за методом Лоурі [9].

ІЧ-спектри реєстрували на ІЧ-спектрометрі Perkin-Elmer-325 (Швеція) у таблетках КВг, які містять на 200 мг КВг по 1 мг Кв, ліпіну або ЛКв. Кінетику теплового ефекту реакцій реєстрували на мікрокалориметрі ЛКВ-2107 (Швеція) при температурі 26 °С в режимі змішування реагентів у фізіологічному розчині (рН 6,9) або у трис-НСІ буфері (рН 7,4) при робочих концентраціях: Кв і ЛКв (за вмістом Кв) — $C_{Кв} = 1,67 \cdot 10^{-5}$ М, ліпіну (за вмістом ФХ) — $C_{ФХ} = 0,33$ мг/мл, мембран ЕР (за вмістом білка) — $C_{білка} = 0,167$ мг/мл.

Заряд поля поверхні ліпосом у ліпіні та ЛКв визначали методом «іонного удару» [10]: виміряли інтенсивність флуоресценції (F) аніонного поверхневого зонда 1,8-АНС ($C = 30$ мкМ), який вбудований у ліпосоми з кінцевою концентрацією за фосфатидилхоліном $C_{ФХ} = 0,1$ мг/мл, у середовищі буфера 0,01 М трис НСІ та

0,1 мМ ЕДТА (рН 7,5) при іонній силі $\mu_1 = 0,01$ (F_1) і $\mu_2 = 0,25$ (F_2). Іонну силу створювали додаванням 5 М розчину NaCl. Величину заряду поверхні (Кл/м²) оцінювали за формулою: $\sigma = 0,0077 \ln(1,05 F_2/F_1)$.

Мікров'язкість фосфоліпідного бішару у ліпосомальній емульсії ліпіну, що містить різні концентрації введеного ЛКв, оцінювали за структурно-динамічним параметром J_{392}/J_{470} у спектрі флуоресценції вбудованого глибинного гідрофобного зонда — пірену (J_{392} і J_{470} — інтенсивність флуоресценції мономерної та димерної форм пірену). Концентрації компонентів дорівнювали: ліпіну — $C_{\text{ФХ}} = 0,1$ мг/мл, пірену — $C_{\text{пір}} = 10^{-5}$ М, ЛКв (за вмістом Кв) — у межах від $1 \cdot 10^{-7}$ до $1 \cdot 10^{-5}$ М. Спектри флуоресценції реєстрували в інтервалі температур 20–45 °С на спектрофлуориметрі Hitachi MPF-4, у кюветках з товщиною шару 1 см, при величині вихідної щільності монохроматора 0,75 нм.

Отримані дані обробляли методами параметричної та непараметричної статистики [11].

Результати дослідження та їх обговорення

У табл. 1 подано частоти коливань в ІЧ-спектрах Кв, ліпіну та ЛКв у діапазоні 1800–700 см⁻¹, порівняння яких проведено відповідно до [12].

Порівняння ІЧ-спектрів Кв, ЛКв і ліпіну дозволило виявити особливості, які характеризують взаємодію і природу зв'язку кверцетину із фосфоліпідним шаром у ЛКв:

— частота валентних $\sqrt{C=O}$ коливань гліцерольного ланцюга ФХ однакова для ліпіну і ЛКв (1735 см⁻¹);

— не виявлено вірогідної різниці між формою і положенням смуги валентних коливань \sqrt{OH} (3400 см⁻¹), обумовлених міжмолекулярними водневими зв'язками;

— значно знижена відносна інтенсивність поглинання 1650–1590 см⁻¹ (для дієнових $\sqrt{C=C}$ систем; деформаційних коливань δ_{OH} , δ_{C-H}) у спектрі ЛКв порівняно зі спектром ліпіну. При цьому поява у спектрі ЛКв триплету (1650, 1630 і 1590 см⁻¹) у місці знаходження єдиної смуги деформаційних коливань 1640 см⁻¹ у спектрі ліпіну може бути зумовлена валентними коливаннями $C=C_{\text{пір}}$ піронового циклу кверцетину (1670 см⁻¹). Силова константа цих коливань знижена на 20 см⁻¹, що можливо внаслідок збурення π -електронної системи в ароматичних ядрах Кв при його включенні до ЛКв;

— значні відмінності ІЧ-спектрів ЛКв і ліпіну на ділянці площинних $\delta_{OH} + \omega_{C-H}$ (1390–1350 см⁻¹) і позаплощинних δ_{C-H} (900–650 см⁻¹) дефор-

маційних коливань також відображають внесок π -електронів ароматичних ядер і дієнових систем Кв у складі ЛКв;

— відмінності між спектрами ліпіну та ЛКв для частот коливань $\sqrt{C-N}$ (1155–1140 см⁻¹) холінової групи, а також валентних коливань $\sqrt{P=O}$ (1250–1180 см⁻¹), $\sqrt{P=O}$, $\sqrt{PO-C_{\text{алк}}}$ (1090–990 см⁻¹) і $\sqrt{P-OC}$ (970–710 см⁻¹) головної фосфатної групи ФХ свідчать про структурні зміни фосфоліпіду в ліпосомах ЛКв.

Аналіз характерних змін в ІЧ-спектрі ЛКв, порівняно зі спектрами ліпіну та Кв, підтверджує входження Кв до фосфоліпідного шару ліпосом ЛКв за участі його потужної π -електронної системи, а також можливе утворення хімічних зв'язків за принципом комплементарної або стекінг-взаємодії.

Для висновку про природу зв'язку між компонентами у процесі утворення ЛКв корисною є інформація про величину і напрямок (знак) теплового ефекту реакції у системі Кв — ліпін. Дійсно, мікрокалориметричне дослідження взаємодії Кв з ліпіном (рис. 1, а, рН 6,9) показало ендотермічний характер теплового ефекту цієї реакції із максимумом поглинання тепла на 1-й хвилині після змішування компонентів. Це вказує на гідрофобну природу зв'язування кверцетину з ліпі-

Таблиця 1

Частоти коливань в ІЧ-спектрах кверцетину, його ліпосомальної форми і ліпіну в таблетках KBr, $t = 25$ °С

Співвідношення частот коливань $\nu_{\text{макс}}$ см ⁻¹		
Кв	ЛКв	Ліпін
1670 _с ($C=C_{\text{піроновий цикл}}$)	1735 ($C=O$)	1735 ($C=O$)
1610 _с ($C=C_{\text{аром}}$)	1650, 1630 1590 ($-C=C$, $C-H$),	1640 (OH)
1545-1510 _с ($OH_{\text{енол}}$)	1465 (OH , CH_3)	1465-1450 (sCH_3 , OH)
1455 _{сл} , 1425 _{сп} (OH , $C-H_{\text{плоч}}$)	1410 ($C-H$, CH_3)	1430 (CH_3 , $C-H$)
1360 _с , 1310 _с ($OH_{\text{плоч}}$)	1370 ($OH_{\text{плоч}}$, $C-H$)	1390-1355 (CH_3)
1240 _с , 1210 _с ($C-O-C$)	1320 (OH , CH_3)	1340 (OH , CH_3)
1163, 1140 ($C-C_{\text{аром}}$)	1230, 1177 ($P=O$, $P-OC$)	1260-1200 ($P-OC$, $P=O$)
1010 _с , 1000 _{сп} ($C-OC$)	1155 ($C-N$)	1163 ($C-O-C$)
930 _{сл} ($C-H_{\text{позаплоч}}$)	1080-1060 ($PO-C_{\text{алк}}$, $C-O-C$)	1140 ($C-N$)
885 _{сл} , 820-780 _{сп} ($C-H$)	965 ($P-OC_{\text{алк}}$, $C-H$)	1090-1070 ($PO-C_{\text{алк}}$, $C-O-C$)
	770-710 ($P-O$, $C-H$)	970 ($P-OC_{\text{алк}}$, $C-H$)
		780-720 ($P-O$, $C-H$)

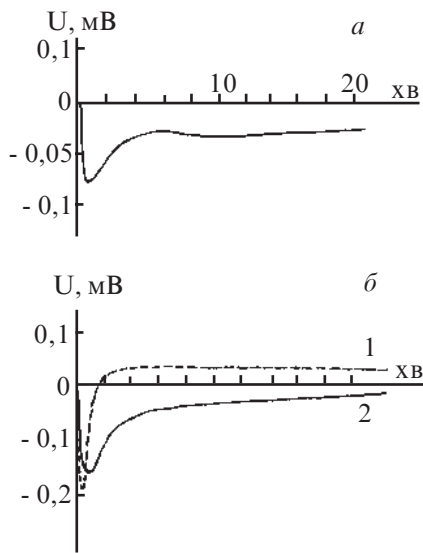


Рис. 1. Кінетика теплового ефекту U реакцій в системах:

a — ліпін — Кв, фізіологічний розчин, рН 6,9; b — мембрани ЕР гепатоцитів — Кв (крива 1); мембрани ЕР гепатоцитів — ЛКв (крива 2); трис-НС1 буфер, рН 7,4; $t + 26^\circ\text{C}$

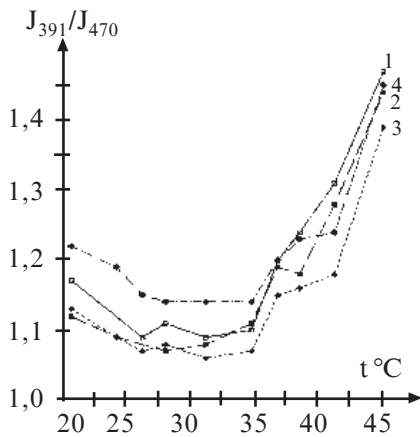


Рис. 2. Температурна залежність параметра флуоресценції зонда-пірену J_{392}/J_{470} , введеного у фосфоліпідний шар ліпіну, в системі ліпін — ЛКв:

1 — ліпін (за вмістом ФХ), $C_{\text{ФХ}} = 0,1$ мг/мл; $C_{\text{ЛКв}} = 0$; 2–4 — ліпін, $C_{\text{ФХ}} = 0,1$ мг/мл; $C_{\text{ЛКв}}$ (за вмістом Кв): $1 \cdot 10^{-7}$ М (крива 2), $5 \cdot 10^{-7}$ М (крива 3), $1 \cdot 10^{-6}$ М (крива 4)

ном, що здійснюється переважно за рахунок комплементарної або стекінг-взаємодії, але за відсутності електростатичних, водневих або Ван-дер-Ваальсових зв'язків, утворення яких повинно супроводжуватись екзотермічним ефектом [13].

Результати мікрокалориметричних досліджень і відображені в ІЧ-спектрах ЛКв зміни в структурі як вбудованого кверцетину, так і холинової та фосфатної груп ліпиду дають підстави вважати, що відбувається пакування молекул кверцетину в гідрофобних зонах фосфоліпідного бішару ліпосом ЛКв.

Про структурну модифікацію ФХ у ЛКв, порівняно із ліпіном, свідчить також характер змін заряду поверхні ліпосом, оцінка якого проведена із використанням аніонного флуоресцентного зонда 1,8-АНС [10].

У табл. 2 наведено показники інтенсивності флуоресценції 1,8-АНС-зонда, вбудованого на поверхні ліпосом ліпіну та ЛКв, при різних значеннях іонної сили (F_1 і F_2 відповідно), а також розраховані значення заряду поверхні σ (Кл/м²).

Заряд поверхні σ для ліпіну значно вищий, ніж для ЛКв, тобто введення кверцетину вірогідно знижує заряд поверхні ліпосом (на 28 %), що сприяє її деполізації та підвищенню гідрофобності. Слід відзначити, що такий ефект досягається при масовому співвідношенні Кв : ФХ у складі ЛКв, яке дорівнює 1 : 37,

тобто при значній перевазі концентрації ФХ. Втім, відносно невеликої кількості Кв виявилось достатньо для модифікації поверхні фосфоліпідного шару, що вказує на високу мембранотропність цієї речовини — «гостя» у ліпосомах ЛКв.

Підтвердження факту структурної модифікації ФХ кверцетином у ЛКв отримане також при дослідженні впливу ЛКв на мікрів'язкість модельної мембрани ліпосом ліпіну, тобто на глибинні гідрофобні зони фосфоліпідного шару [10].

На рис. 2 наведено температурні залежності параметра флуоресценції J_{392}/J_{470} зонда-пірену, вбудованого у ліпосом ліпіну, у системі ліпін — ЛКв при різних концентраціях ЛКв (за вмістом Кв: 10^{-6} , $5 \cdot 10^{-7}$ і 10^{-7} М). Відзначмо, що зменшення значення параметра J_{392}/J_{470} свідчить про зниження мікрів'язкості фосфоліпідного бішару та зростання його рухомості.

Характерна для ліпіну тенденція температурної залежності параметра J_{392}/J_{470} , яка відображає динаміку мікрів'язкості ліпосом (рис. 2; крива 1), у цілому зберігається у присутності ЛКв, але значною мірою залежить від його концентрації у системі: при концентраціях вище 10^{-6} М (за вмістом кверцетину) ліпідний бішар структурується, а нижче цього значення — розріджується. Цей ефект є найбільш вираженим при температурах вище 37°C (криві 2–4). Крім того, внаслідок модифікації кверцетином підвищуються температури фазових переходів ФХ: для ліпіну основний злам на кривій залежності (J_{392}/J_{470} — t) спостерігається при $34,8^\circ\text{C}$, а у присутності ЛКв у концентраціях $5 \cdot 10^{-7}$ і $1 \cdot 10^{-7}$ М (за вмістом кверцетину) — при $36,8$ і $38,5^\circ\text{C}$, відповідно. Таким чином, у системах ліпін — ЛКв з низьким вмістом ЛКв (менше 10^{-6} М) знижується

Таблиця 2

Інтенсивність флуоресценції вбудованого 1,8-АНС-зонда і величини заряду поверхні σ ліпосом ліпіну та ЛКв

Об'єкт	Інтенсивність флуоресценції 1,8-АНС, при іонній силі F , відн. од.		Величина заряду σ , Кл/м ²
	F_1 ($\mu = 0,01$)	F_2 ($\mu = 0,25$)	
Ліпін, $n = 4$	9,68	30,5	$(9,25 \pm 0,29) \cdot 10^{-3}$
ЛКв, $n = 3$	12,5	27,5	$(6,64 \pm 0,53) \cdot 10^{-3}$

мікрів'язкість ФХ-бішару і підвищується температура його фазових переходів.

Зниження мікрів'язкості мембрани може бути наслідком ефективного входження ЛКв із меншим, ніж у ліпіну, зарядом поверхні до гідрофобної зони ліпідного шару. Підвищення ж концентрації ЛКв (понад 10^{-6} М за вмістом кверцетину) змінює напрямок впливу ЛКв на в'язкість мембрани. При дослідженні ліпідів мітохондрій у присутності антиоксидантів-токоферолів аналогічний ефект пов'язували з існуванням двох механізмів дії останніх на мікрів'язкість ліпідів: розподіленням у бішарі із супровідним розрідженням ліпідів (при концентраціях токоферолу, менших $2 \cdot 10^{-6}$ М) і безпосереднім зв'язуванням більш високих концентрацій токоферолу із рецепторами антиоксидантів (структурування ліпідів) [14].

Вплив гідрофобізації ліпосом на їх спорідненість із біологічною мембраною виявлено при дослідженні теплового ефекту реакцій Кв і ЛКв з ізольованими мембранами ЕР клітин печінки (рН 7,4). Реакція кверцетину з мембраною ЕР (рис. 1, б, крива 1) в перші 1–2 хв після змішування відбувається із поглинанням тепла, що відповідає гідрофобній взаємодії [13] (завдяки комплементарній вбудові кверцетину у мембрану або стекінг-взаємодії з ліпідним шаром). Надалі відбувається екзотермічний ефект, характерний для Ван-дер-Ваальсової або електростатичної взаємодії або Н-зв'язку. Цей пролонгований ефект може бути зумовлений реакцією кверцетину як з продуктами ПОЛ, так і з білковими структурами у мембранах ЕР. При цьому реакція ЛКв з мембраною ЕР (рис. 1, б, крива 2) проходить тільки з ендотермічним ефектом, що вказує на стійку гідрофобну взаємо-

дію, яка є виключно ендотермічною і повинна супроводжуватися зростанням ентропії системи [13], що свідчить про високу проникність ЛКв крізь мембрану до клітини.

Оцінкові величини теплоти реакції Q становили (за 20 хв):

$Q_{Кв} = (-0,0438) + (+0,170)$ кал/л для реакції мембран ЕР з Кв

і $Q_{ЛКв} = -0,271$ кал/л для реакції мембран ЕР з ЛКв.

Отримані дані свідчать, що ЛКв виявляє більшу спорідненість до мембрани ЕР, оскільки абсолютна величина $Q_{ЛКв}$ більша, ніж $Q_{Кв}$ для реакції з вільним Кв.

Проведені дослідження показали, що при формуванні ЛКв відбувається модифікація поверхні і структури ліпосом внаслідок входження кверцетину у гідрофобну ділянку фосfolіпідного бішару. Підвищена мембранотропність ліпосомальної форми кверцетину, порівняно із вільним Кв, яку встановлено в реакціях з модельною мембраною ліпосом і з біомембраною ЕР гепатоцитів, зумовлює зниження мікрів'язкості та деполяризацію мембрани, а отже підвищує її життєздатність.

ЛІТЕРАТУРА

1. Bors W., Michel C., Saran M. Flavonoids antioxidants: rate constants for reaction with oxygen radicals // *Methods Enzymol.* — 1994. — Vol. 234. — P. 420-429.
2. Middleton E., Kandaswami C., Theoharides Theoharis C. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implication for inflammation, heart disease and cancer // *Pharm. rev.* — 2000. — Vol. 52, N 4. — P. 673-751.
3. *Clinical pharmacokinetics of antioxidants and their impact on systemic oxidative stress* / E. E. Schwedhelm, R. Maas, R. Troost, R. Boger // *Clin. Pharmacokinet.* — 2003. — Vol. 42, N 5. — P. 437-459.
4. *Исследование комплекса 3,5,7,3',4'-пентаоксифлавона с фосфа-*

тидилхолином / Р. С. Насибуллин, Т. И. Никитина, Ю. Г. Афанасьева, Л. В. Спирихин // *Материалы докл. 8-й Всерос. конф. «Структура и динамика молекулярных систем».* Химия и компьютерное моделирование. Бултеровские сообщения. — 2002. — № 6. — С. 1-4.

5. *Кверцетин.* АНД до Реєстр. посв. № Р.0803/07178.

6. *Реєстр лікарських засобів України, 2000 р.:* Офіц. видання / Гол. ред. О. В. Стефанов. — К.: Авіценна, 2001. — 792 с.

7. Дудниченко А. С., Краснопольский Ю. М., Швець В. И. Липосомальные лекарственные препараты в эксперименте и клинике. — Харьков: РА-Каравелла, 2001. — 144 с.

8. Карузина М. И., Арчаков А. И. Выделение микросомальной фракции и характеристика ее окислительных систем // *Современные методы биохимии.* — М.: Наука, 1977. — С. 49-62.

9. Lowry O., Rozenbrogh N., Farr A. Protein measurements with the Folin phenol reagent // *J. Biol. Chem.* — 1951. — Vol. 193, N 2. — P. 265-275.

10. Добрецов Г. Е. Флуоресцентные зонды в исследовании клеток, мембран и липопротеинов. — М.: Наука, 1989. — С. 156-157.

11. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистика в науке и бизнесе. — К.: Морион, 2002. — 624 с.

12. Браун Д., Флорид А., Сейнзбери М. Спектроскопия органических веществ. — М.: Мир, 1992. — 300 с.

13. Ландау М. А. Молекулярные механизмы действия физиологически активных соединений. — М.: Наука, 1981. — 262 с.

14. *Влияние функциональных групп молекул токоферолов на вязкость липидов митохондрий* / Р. Ф. Керимов, А. Н. Голошапов, Е. Б. Бурлаков, А. И. Джафаров // *Бюлл. экспер. биол. и мед.* — 1987. — № 5. — С. 540-542.

УДК 576.314+577.115

Г. Г. Горюшко, Г. С. Григор'єва, Н. Ф. Коначович,
О. М. Величко

ВЛИВ КВЕРЦЕТИНУ НА СТРУКТУРУ І ВЛАСТИВОСТІ ФОСФОЛІПІДНОГО БІШАРУ ЛІПОСОМ

Методами ІЧ-спектроскопії, мікрокалориметрії та флуоресцентного зондування досліджено взаємодію кверцетину з фосфоліпідними ліпосомами. Вперше отримано дані про структурну модифікацію ліпосом внаслідок входження кверцетину в гідрофобну ділянку фосфоліпідного бішару. Підвищена мембранотропність ліпосомальної форми кверцетину, порівняно з вільним Кв, супроводжується зниженням мікрров'язкості та деполаризацією мембрани.

Ключові слова: кверцетин, ліпосоми, біомембрани.

UDC 576.314+577.115

G. G. Goryushko, G. S. Grygoryeva, N. F. Konakchovich, O. M. Velichko

THE INFLUENCE OF QUERCETIN AT THE STRUCTURE AND PROPERTIES OF THE PHOSPHOLIPID BILAYER OF THE LIPOSOMES

The interaction of quercetin with phospholipid liposomes was investigated by the IR-spectroscopy, microcalorimetry and fluorimetry-probe methods. For the first time data about the liposome structural modification owing to the quercetin entry into hydrophobic area of the phospholipid bilayer were obtained. The heightened membrane tropism of the liposomic quercetin, as compared with the free quercetin, was accompanied by the microviscosity reduction and the membrane depolarization.

Key words: quercetin, liposome, biomembrane.

УДК 612.438:612.75:577.73

А. Н. Устименко,

Л. Н. Пашинян,

А. Е. Родниченко,

Л. В. Магдич, канд. биол. наук,

Г. М. Бутенко, акад. АМН України

ВЛИЯНИЕ ТИМЭКТОМИИ В НЕОНАТАЛЬНОМ ВОЗРАСТЕ НА ПЛОТНОСТЬ БЕДРЕННОЙ КОСТИ У МЫШЕЙ ЛИНИИ СВА/СА

Институт геронтологии АМН Украины, Киев

Вступление

Тот факт, что тимус у новорожденных и молодых животных имеет большие размеры и что он подвергается инволюции у взрослых, послужил поводом высказать предположение, что тимус участвует в процессах роста организма. У животных, лишенных тимуса, было отмечено угнетение процессов роста, сопровождающееся дефектами ossification, остеопорозом и гипоплазией костей [3]. Кроме того, возрастная инволюция тимуса и возрастные изменения в функции половых желез указывают на взаимосвязь между этими двумя органами. Отмечено, что у мышей, подвергнутых тимэктомии в неонатальном периоде, наблюдалась атрофия яичников и эпидидимоорхиты [18]. Тимус яв-

ляется центральным органом иммунной системы. В нем происходит созревание и дифференцировка Т-лимфоцитов, которые также принимают участие в метаболизме костной ткани. Данные о влиянии лимфоцитов на костный метаболизм подтверждаются тем фактом, что они секретируют факторы некроза опухоли α и β (ФНО- α и β), которые стимулируют костную резорбцию [19]. Другой продукт секреции лимфоцитов — γ -интерферон — является потенциальным ингибитором интерлейкин-1 (ИЛ-1) стимулированной костной резорбции в органной культуре и подавляет формирование остеобластных клеток в костномозговой культуре клеток человека [20]. Клетки костного мозга обладают остеогенными свойствами. Главные участники ремо-

делирования кости — остеокласты и остеобласты — происходят из гемопоэтических предшественников, подобных гранулоцитарно-макрофагальным колониеобразующим клеткам (КОК-ГМ), и мезенхимальных стволовых клеток, входящих в состав стромы костного мозга, подобных колониеобразующим клеткам фибробластов (КОК-Ф) [1; 13]. Процесс ремоделирования контролируется системной и локальной продукцией цитокинов, а баланс процессов резорбции и формирования кости обеспечивает сохранение нормальной костной массы [12–14]. Существуют факторы, которые были независимо открыты в костной и иммунной системах, они специфически влияют на развитие и дифференцировку остеокластов: рецептор, активирующий ядер-

ный фактор NF- κ B (RANK), остеопротегерин (OPG) и остеопротегерин-лиганд (OPGL) [10; 11; 16; 17]. Эта система необходима для нормального развития и функционирования остеокластов, дендритных клеток, Т- и В-лимфоцитов [5; 9].

Целью данного исследования явилось изучение влияния тимэктомии на ранних этапах онтогенеза мышей линии СВА/Са на плотность кости, массу животных, массу надпочечников, матки и тестикул, уровень половых гормонов в сыворотке крови, количество костномозговых клеток-предшественников для гранулоцитарно-макрофагальных колоний (КОК-ГМ) и колоний фибробластов (КОК-Ф).

Материалы и методы исследования

В эксперименте использовали самцов и самок мышей линии СВА/Са стадного разведения питомника Института геронтологии АМН Украины. Тимэктомия животным проводилась соответственно рекомендациям [2; 8] в трехдневном возрасте. Контрольная группа — ложнооперированные животные того же возраста. Через 3,5 мес после воздействия животных исследовали. Эвтаназию проводили под эфирным наркозом. Для исследования извлекались бедренная кость, костный мозг, матка, тестикулы, кровь.

Для приготовления костномозговых клеточных суспензий бедренные кости мышей в стерильных условиях очищали от мышечной ткани, эпифизарные концы срезали и вымывали содержимое костномозговой полости питательной средой RPMI-1640, используя шприц и иглы разного диаметра.

КОК-Ф оценивали методом культивирования клеток костного мозга в монослойных культурах. Клетки с начальной плотностью $2 \cdot 10^5$ /см² внесли в стерильные пластиковые флаконы площадью 25 см² с питательной средой, в состав

которой входили 85 % RPMI-1640, 15 % эмбриональная сыворотка коров, 10 мМ L-глутамина, 20 мМ Нерес. Через 12 сут культивирования клеток при 37 °С в увлажненной атмосфере, состоящей из 10 % CO₂ и 90 % атмосферного воздуха, питательную среду сливали, промывали физиологическим раствором (0,9%-й раствор NaCl) и фиксировали 96%-м этиловым спиртом. Окрашивали по Романовскому — Гимзе. Колонии, состоящие не менее чем из 50 клеток, подсчитывали под бинокулярным микроскопом.

Количество КОК-ГМ определяли в агаровых культурах. Колониестимулирующим фактором служила кондиционная среда, полученная из культур клеток селезенки взрослых мышей через 72 ч инкубации с 5 мкг КоНА. На 8-е сутки культивирования (10^6 клеток костного мозга в среде McCoу с добавками) под бинокулярным микроскопом подсчитывали число колоний, в состав

которых входило не менее 50 клеток. Число КОК-Ф и КОК-ГМ пересчитывали на общее количество ядросодержащих клеток в бедренной кости.

Уровень половых гормонов изучали, используя набор реактивов для радиоиммунологического определения тестостерона и эстрадиола в сыворотке крови человека («РИА — Тестостерон — ПР» и «РИА — Эстрадиол — ПР», Беларусь).

Плотность кости определяли гравиметрическим методом [4].

Достоверность различий средних оценивали с помощью критерия Стьюдента для независимых выборок. Для вычисления использовали программный пакет Statistica 6.0

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследований влияния тимэктомии у мышей трехдневного возраста представлены в табл. 1 и 2.

Как видно из табл. 1, тимэктомия в трехдневном возрасте

Таблица 1

Изменение массы животных, массы надпочечников, матки, тестикул и уровня половых гормонов при тимэктомии мышей в трехдневном (Тх3) возрасте

Показатели	Контроль	Тх3
Самцы		
Масса мышши, г	n=13 21,68±1,01	n=11 18,93±0,79*
Масса надпочечников, мг	n=13 3,73±0,26	n=11 4,48±0,24*
Масса тестикул, мг	n=13 117,92±1,70	n=11 108,16±2,80**
Эстрадиол, нмоль/л	n=9 82,84±13,45	n=8 44,86±7,75*
Самки		
Масса мышши, г	n=17 18,05±0,45	n=16 16,46±0,61*
Масса надпочечников, мг	n=17 3,91±0,21	n=16 4,90±0,21*
Масса матки, мг	n=17 81,17±6,57	n=16 51,94±8,44**
Эстрадиол, нмоль/л	n=12 0,56±0,03	n=16 0,45±0,03**

Примечание. На момент эксперимента возраст животных составлял 3–3,5 мес; * — P<0,05 при сравнении с контрольной группой; ** — P<0,01 при сравнении с контрольной группой.

Изменение количества КОК-Ф, КОК-ГМ и плотности кости после тимэктомии мышей в трехдневном возрасте

Показатели	Самцы		Самки	
	Контроль	Тх 3	Контроль	Тх 3
Концентрация КОК-Ф/10 ⁶	n=13 39±4	n=12 59±6*	n=17 45±5	n=16 59±4*
Общее количество в одном бедре КОК-Ф	n=13 504±98	n=12 863±147*	n=17 636±111	n=16 936±104*
Концентрация КОК-ГМ/10 ⁶	n=7 53±10	n=11 107±8**	n=13 63±7	n=15 103±7**
Общее количество в одном бедре КОК-ГМ	n=7 630±222	n=11 1485±227*	n=13 847±167	n=15 1593±160**
Соотношение КОК-Ф / КОК-ГМ	n=7 0,69±0,04	n=11 0,53±0,03*	n=13 0,86±0,04	n=15 0,54±0,03*
Плотность костной ткани, г/см ³	n=10 1,96±0,08	n=12 1,51±0,06**	n=16 1,88±0,03	n=15 1,48±0,03**

Примечание. На момент эксперимента возраст животных составлял 3–3,5 мес; * — $P < 0,05$ при сравнении с контрольной группой; ** — $P < 0,005$ при сравнении с контрольной группой.

через 3,5 мес привела к достоверному снижению массы тела как у самок, так и у самцов по сравнению с ложноперирированными животными ($P < 0,05$). Однако синдрома истощения (Wasting-синдром), развивающегося после тимэктомии в первые часы жизни и приводящего к кахексии, генерализованной инфекции и последующей гибели животных в течение 4–6 мес, в нашем эксперименте не наблюдалось. Происходит достоверное снижение массы тестикул, массы матки и уровня половых гормонов — тестостерона и эстрадиола — в сыворотке крови при сравнении с контрольными группами ($P < 0,05$ и $P < 0,01$ соответственно). Нарушенное гормональное равновесие, очевидно, связано с изменениями в системах гипофиз — тимус — надпочечники и гипофиз — тимус — половые железы. У мышей, тимэктомированных в трехдневном возрасте, со временем может развиваться ряд органоспецифических аутоиммунных заболеваний, включая аутоиммунный дисгенез яичников. Фенотипически данный синдром характеризуется вы-

работкой антиовариальных аутоантител, развитием оофоритов и последующей атрофией яичников [6; 7; 18].

У тимэктомированных животных достоверно увеличивается масса надпочечников ($P < 0,05$), что может иметь компенсаторный характер и позволяет предположить о существовании тимусзависимой зоны в надпочечниках, для нормального созревания которой требуется тимус в раннем постнатальном периоде [3].

Результаты исследований влияния тимэктомии в трехдневном возрасте на показатели состояния костной ткани у мышей представлены в табл. 2. Как у самцов, так и у самок отмечено достоверное увеличение относительного и абсолютного количества КОК-Ф и КОК-ГМ ($P < 0,05$). Достоверно уменьшалось соотношение КОК-Ф и КОК-ГМ у самцов и самок при сравнении с контрольной группой ($P < 0,05$). Данный факт может косвенно свидетельствовать о преобладании предшественников остеокластов и об усилении процесса резорбции в кости, что отразилось в достоверном снижении ее плотности ($P < 0,005$).

Выводы

Поскольку известно, что на процесс ремоделирования кости во взрослом организме важную роль оказывают зрелые Т-клетки, обеспечивающие системную и локальную продукцию цитокинов [9; 12], проведенные исследования позволяют заключить, что на ранних этапах развития тимус оказывает выраженное регуляторное действие на формирование костной ткани. Тимэктомия также приводит к увеличению массы надпочечников, что может свидетельствовать о повышении секреторной активности коркового слоя и повышении выделения глюкокортикоидных гормонов [3]. Возможно, отсутствие тимусного лимфопоэза, а также тимических факторов именно в раннем постнатальном периоде ведет к количественному и качественному дисбалансу между костномозговыми клетками-предшественниками для гранулоцитарно-макрофагальных колоний и колоний фибробластов, что может быть причиной снижения плотности костной ткани при старении. Возможно, взаимодействуя с гипоталамусом по принципу положительной обратной связи и стимулируя секрецию веществ, которые влияют на секрецию гормона роста аденогипофизом, тимус поддерживает уровень гормона роста и тироксина в крови, которые необходимы для роста и развития костей [15].

ЛИТЕРАТУРА

1. Бутенко Г. М. Остеопороз и иммунная система // Проблемы остеологии. — 1999. — Т. 2, № 3. — С. 23–28.
2. Зинзар С. Н. Первичный иммунологический ответ у неонатально тимэктомированных мышей // Бюл. экспер. биологии и медицины. — 1968. — № 1. — С. 81–84.
3. Кемилева З. Вилочковая железа. — М.: Медицина, 1984. — 256 с.
4. Пашиян Л. Н., Устименко А. М., Пишель И. М. Гравиметричный метод как экспрес-метод визначення щільності стегнових кісток у мишей

- // Вісн. проблем біології і медицини. — 2005. — Вип. 1. — С. 26-31.
5. *A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cells function* / D. M. Anderson, E. Maraskovsky, W. L. Billingsley et al. // *Nature*. — 1997. — Vol. 390. — P. 175-179.
6. *Besedovsky H. O., Sorkin E. Thymus involvement in female sexual maturation* // *Nature*. — 1974. — Vol. 249. — P. 356-358.
7. *Bonomo A., Kehn P. I., Shevach E. M. Post-thymectomy autoimmunity: abnormal T-cell homeostasis* // *Immunol. Today*. — 1995. — Vol. 16. — P. 61-67.
8. *Cohn D. A. Rapid, safe and simple method for grafting whole thymus in the mouse* // *J. Immunol. Methods*. — 1976. — Vol. 12, N 34. — P. 377-385.
9. *Cellular and molecular interactions between immune system and bone* / D. Grčević, V. Katavić, I. Lukić et al. // *Croatian Medical Journal*. — 2001. — Vol. 42, N 4. — P. 384-392.
10. *The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption* / L. C. Hofbauer, S. Khosla, C. R. Dunstan et al. // *J. Bone Miner. Res.* — 2000. — Vol. 15. — P. 3-12.
11. *Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation* / D. L. Lacey, E. Timms, H. L. Tan et al. // *Cell*. — 1998. — Vol. 93. — P. 165-176.
12. *Lorenzo J. A. Interactions between immune and bone cells: new insights with many remaining questions* // *J. Clin. Invest.* — 2000. — N 106. — P. 749-752.
13. *Manolagas S. C. Cellular and molecular mechanisms of osteoporosis* // *Aging. Clin. Exp. Res.* — 1998. — Vol. 10. — P. 183-190.
14. *A comparison of bone turnover in athymic (nude) mice and in vitro studies* / L. Mc Cauley, T. J. Rosol, C. C. Capen et al. // *Bone*. — 1989. — Vol. 10. — P. 29-34.
15. *Long bone growth changes in thymectomized rats in the pre-pubertal stage* / D. Teixeira, A. Guimaraes, W. Rino et al. // *Rev. Bras. Pesqui Med. Biol.* — 1978. — Vol. 11, N 1. — P. 1-7.
16. *TRANCE is a novel ligand of the tumor necrosis factor receptor family that activates c-jun N-terminal kinase in T cells* / B. R. Wong, J. Rho, J. Arron et al. // *J. Biol. Chem.* — 1997. — Vol. 272. — P. 25190-25194.
17. *Yasuda H. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis — inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1998. — Vol. 95. — P. 3597-3602.
18. *AOD1, the immunoregulatory locus controlling abrogation of tolerance in neonatal thymectomy — induced autoimmune ovarian dysgenesis, maps to mouse chromosome 16* / B. B. Wardell, S. D. Michael, K. S. K. Tung et al. // *National Academy of Sciences*. — 1995. — Vol. 92. — P. 4758-4762.
19. *Tumors producing human TNF induce hypercalcemia and osteoclastic bone resorption in nude mice* / R. A. Jonson, B. F. Boyce, G. R. Mundy et al. // *Endocrinology*. — 1989. — Vol. 24. — P. 1424-1427.
20. *Gowen M., Mundy G.R. Actions of recombinant interleukin 1, interleukin 2, and interferon, on bone resorption in vitro* // *J. Immunol.* — 1986. — Vol. 136. — P. 2478-2482.

УДК 612.438:612.75:577.73

А. Н. Устименко, Л. Н. Пашинян, А. Е. Родниченко, Л. В. Магдич, Г. М. Бутенко

ВЛИЯНИЕ ТИМЭКТОМИИ В НЕОНАТАЛЬНОМ ВОЗРАСТЕ НА ПЛОТНОСТЬ БЕДРЕННОЙ КОСТИ У МЫШЕЙ ЛИНИИ СВА/СА

Изучена связь между тимусом и формированием костной ткани у самцов и самок мышей линии СВА/Са. Установлено, что после тимэктомии, проведенной в трехдневном возрасте, плотность бедренных костей достоверно снижается как у самцов, так и у самок; отмечено достоверное снижение массы матки, тестикул и уровня половых гормонов; достоверно увеличиваются масса надпочечников, относительное и абсолютное количество КОК-Ф и КОК-ГМ.

Ключевые слова: неонатальная тимэктомия, плотность бедренной кости, мыши.

UDC 612.438:612.75:577.73

A. N. Ustimenko, L. N. Pashynyan, A. E. Rodnichenko, L. V. Magdich, G. M. Butenko

INFLUENCE OF THYMECTOMY AT THREE DAYS OF AGE ON THE BONE DENSITY IN MICE CBA/CA

Influence of thymectomy at three days of age on the bone density have been studied in experiments on female and male CBA/CA mice. Gravimetric method of femoral bone density measurement was performed. At the age of three days thymectomy leads to significant decrease of bone density in female and male mice, significant increase of number colony forming unit of fibroblast (CFU-F) and number colony forming unit of granulocyte/macrophage (CFU-GM) for female and male mice. The body mass of mice, the mass of adrenal glands, uterus, testis and level of sex gormons were significantly decreased.

Key words: neonatal thymectomy, femoral bone density, mice.

УДК 617.001.41-021.4

М. Н. Лебедюк, д-р мед. наук,
О. И. Ниточко

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ДЕРМАТОЗОВ

Одесский государственный медицинский университет

Большинство профессиональных дерматозов (более 95 %) представляют собой отдельные формы контактного дерматита (КД), такие как контактная уртикарная сыпь, акне, вызванное смазочными материалами, химическая лейкодермия, инфекционные поражения и хлоракне [8; 16; 50; 51]. Клиническая картина является полиморфной и динамичной, включает компоненты зуда, покраснения кожи, эритему, везикуляцию, а также очаговую папуловезикулярную сыпь. В случае хронических форм заболевания дополнительно регистрируются мокнутия, гиперкератоз, а также лихеноидные изменения кожи.

Исходя из особенностей этиологии профессионального дерматита, выделяют две его основные формы: ирритантный дерматит (ИД) и аллергический дерматит (АД); ИД является следствием контакта с раздражающими веществами, в то время как в основе АД — отсроченная иммунологическая реакция в ответ на действие аллергена у сенсибилизированных индивидуумов. В обоих случаях первично развивается повреждение покровных тканей в месте контакта с соответствующим веществ-

вом, и при этом АД характеризуется принципиальной возможностью формирования повреждения в тех участках покровных тканей, которые не имели контакта с аллергеном.

Большинство профессиональных КД локализованы на коже кистей, предплечий как самостоятельно, так и в комбинации с поражением иных участков кожных покровов [7; 13; 14; 23; 38]. Отдельной формой контактного аллергодерматоза является та форма поражения, в основе которой повышенная продукция IgE, которая обеспечивает немедленный характер формирования соответствующих поражений кожи. При этом клинические проявления уртикарных нарушений отличаются от экзематозных проявлений или проявлений дерматита, но при повторной уртикарной сыпи возможно наблюдать «экзематизацию» кожных проявлений с формированием в конечном счете экземы кожи кистей и рук пациентов. Следует подчеркнуть, что с 1989 г. в связи с эпидемиологическими исследованиями финских ученых контактная уртикарная сыпь регистрируется как отдельная форма аллергического КД [52]. В последнее десяти-

летие данная форма КД начала привлекать все большее внимание, поскольку подобные проявления участились у медицинских работников, в особенности контактирующих с латекс-протеиновыми компонентами [88].

В патогенезе КД важным является одновременная реализация ирритантного и аллергизирующего действия компонентов производственной среды, а также присоединение эндогенных механизмов, лежащих в основе резистентности к указанным эффектам [28].

В основе диагноза может находиться, прежде всего, проведение капельных кожных проб, иных форм провокации соответствующего эффекта и определения чувствительности организма пациента к его действию. Но даже в результате подобных процедур порой затруднительно определить, является ли КД аллергическим по своей природе [3; 5; 56]. Более того, данное тестирование оказывается полезным только при существенном превалировании аллергического компонента в патогенезе дерматита и может приводить к ложным выводам в случае, когда речь идет об ирритантной природе дерматита.

Следует подчеркнуть, что ложноположительные реакции при проведении подобного тестирования весьма распространены. Так, специфичность капельных кожных проб составляет 70 %, в то время как только 50 % позитивных тестов позволяют идентифицировать соответствующую субстанцию / вещество как причину развития АД [30; 71]. Если учесть, что только 10 % пациентов с профессиональным АД имеют сенсibilизацию к никелю и его соединениям, а чувствительность капельных проб обеспечивает точный диагноз у 90 %, страдающих данной формой АД, положительные диагностические реакции обеспечивают корректную диагностику всего у половины всех пациентов с АД, вызванным соединениями никеля. Поэтому можно полагать, что почти всегда существует опасность неверной диагностики как в виде ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов. Можно также полагать, что данный фактор усложняет сопоставимость полученных результатов в различных исследованиях [1; 22; 48; 52; 93].

Классическим показателем эпидемиологических исследований является статистика случаев заболеваемости. При этом следует учесть, что регистрация подобных случаев проводится на основе выраженных проявлений, которые сопровождаются, по меньшей мере, снижением работоспособности. Поэтому, если ориентироваться на подобные статистические критерии, из поля зрения выпадает значительный контингент пациентов, у которых АД не сопровождается заметным дискомфортом. При этом вне группы остается около 2/3 всех пациентов с профессиональными АД [30].

В эпидемиологических исследованиях, в которых изучались экзематозные нарушения со стороны кожи рук, бы-

ло установлено, что проявления дерматита являются относительно мало выраженными в большинстве случаев [81]. Из всех пациентов с профессиональными КД кожи рук только 15–36 % консультировались у врачей с целью лечения, а регистрация с последующим лечением заболевания отмечалась только у 4–9 % всех обратившихся за помощью.

В эпидемиологических исследованиях КД, описанных в различных работах, подходы к диагностике данной патологии колебались от интенсивных медицинских обследований [29; 45; 62] до относительно поверхностного опроса [54; 68; 81; 82]. В этой связи следует подчеркнуть, что преимущество медицинского обследования состоит в выборе критерия для диагностики соответствующего заболевания и при этом полученные результаты могут оказаться существенно различными в сравнении с теми, которые получены путем применения опросников.

Данные о частоте и распространенности профессиональных КД являются весьма немногочисленными. Наиболее существенные источники подобной информации — дерматологические клиники, а также результаты немногочисленных обследований, проведенных в профессиональных группах. Существуют данные о применении капельных проб у пациентов в различных странах [10; 15; 44; 78; 84]. Однако практически результаты мало сопоставимы, так как во многих случаях речь идет о различных формах профессиональных КД.

Исследования распространенности профессиональных дерматозов, проведенные в Швеции, показали, что диагнозы экземы кожи рук, определенный в течение краткосрочного периода исследований, составил 5,4 % среди всех форм профессиональных КД, в то время как показатель в течение года был существенно более

высоким и составил 10,6 % [68]. Во всех этих исследованиях распространенность данной формы КД была более высокой у женщин и при этом более часто встречалась ирритантная форма экземы.

Авторы сходятся во мнении, что во многих странах распространенность профессиональных КД составляет до 30 % от общего числа профессиональных заболеваний [11; 17; 18; 20; 26; 39; 57; 63; 77; 91]. В некоторых странах эта пропорция имеет тенденцию к уменьшению, и прежде всего потому, что многие из заболеваний, которые ранее не относили к профессиональной патологии, сегодня отнесены к таковой. Таким образом, присутствует процесс «дрейфа» дерматологической патологии в сторону профессиональных дерматозов.

Заболеваемость профессиональными КД составляет в большинстве стран от 0,1 до 1,9 случаев на 1000 работающих полное время в течение календарного года [29; 47; 67; 73].

При этом следует обратить внимание на тот момент, что заболеваемость профессиональным КД у рабочих сферы агропромышленного сектора, а также заводских рабочих превосходит средние показатели по странам. При этом среди работников промышленных предприятий наиболее высокая заболеваемость среди работников, занятых обработкой кожи, металла, пищевых продуктов, химических реагентов и изделий из резины [2; 4; 9; 12; 22; 59; 74; 94]. Национальные данные по этой патологии чаще всего являются неполными из-за низкой выявляемости данной патологии, с одной стороны, и связанного с этим отсутствия адекватной статистики — с другой [87]. Проведенная в США оценка данного положения показала, что реальная заболеваемость профессиональными КД в 10–

50 раз выше, чем та, которая присутствует в официальных статистических отчетах, причиной чему является тот факт, что средневыраженные формы заболевания вообще не регистрируются [66].

Система недооценки распространенности КД в отдельных странах имеет свои специфические причины. Так, например, в некоторых странах выставление диагноза сопряжено с выплатой компенсации. В США профессиональные заболевания кожи регистрируются и афишируются Бюро трудовой статистики, которые иллюстрируют выборочно данные по некоторым частным предприятиям [24; 66]. В Великобритании проект «ЭПИДЕРМ» предназначен для формирования подобной статистики (регистрации заболеваемости) — задействованы для подтверждения диагноза дерматологи в ряде центров, которые обязательно должны иметь подтверждение о роде профессиональной деятельности пациента [27]. В Дании национальная программа исследования профессиональных КД показала наличие 17 700 случаев на 2,6 млн работающих, то есть 0,8 на 1000 работающих в год [47; 80]. В Германии профессиональные заболевания кожи составляют 34 % всех диагнозов профессиональных заболеваний. Так, приводятся детальные исследования с целью дифференцировать статистику по профессиональным поражениям кожи и опухолевым заболеваниям в Северной Баварии [36; 86]. В течение трех лет (с 1990 по 1993 гг.) осмотрели 3000 пациентов с диагнозом профессионального КД. Из этого числа у 2567 был поставлен диагноз профессионального заболевания кожи.

Под эгидой Министерства труда Германии было проведено исследование заболеваемости КД в различных профессиональных группах [36].

Согласно полученным результатам, ежегодная заболеваемость в течение трехлетнего периода исследований была наибольшей у парикмахеров, пекарей, поваров, а также у работников, занятых обработкой поверхностей металлических изделий. При этом латентный период индукции КД был весьма коротким и составлял около двух лет у парикмахеров, 3 года у работников пищевой индустрии и 4 года у работников медицинской сферы.

Хотя КД не всегда приводит к необходимости госпитализации, незначительные проявления дерматита воспринимаются в качестве своеобразной обыденной проблемы и не относятся самими пациентами к разряду медицинских проблем, требующих тщательного отношения. Поэтому те последствия, которые имеют КД, являются весьма значительными в масштабах общества. Так, S. Jowett, T. Ryan (1985) обнаружили, что 38 % пациентов, страдающих экземой, имеют социальные проблемы. При обследовании 954 пациентов с профессиональным КД, у 61 % из них отмечена временная нетрудоспособность [92]. Наконец, только у 6 % пациентов сохранялась работоспособность в течение 12 мес без перерыва.

Имеется незначительное число наблюдений, в которых проведена оценка экономического ущерба, наносимого КД. Так, в 1990–1995 гг. потери от КД в США составили от 222 млн до 1 млрд долларов ежегодно [65]. При этом дополнительный ущерб, связанный с восстановлением трудовых навыков, не учитывался. В то же время в Германии программа профессиональной реабилитации для одного работающего составляла от 100 000 до 200 000 DM в течение 1993 г., а всего в данной программе было задействовано 3150 работников, перенесших КД [31].

Правительство Голландии указывает, что прямые медицинские затраты, то есть те, которые не включают снижения доходов семьи, трудоспособности в связи с заболеваниями кожи, в 1995 г. оценивались в 92 млн гульденов, или 42 млн евро при населении страны 15 млн.

Развитие профессионального КД определяется, с одной стороны, индивидуальной чувствительностью пациента, а с другой — действием экзогенных факторов. Контакт кожи с раздражителем и/или аллергеном является необходимым условием формирования КД, и вероятность его формирования, а также тяжесть самого заболевания зависят от типа и интенсивности экспозиции [3; 10; 13; 77; 91]. Кроме того, имеется значительное число факторов эндогенной природы, которые влияют на характер развития КД. К ним можно отнести такие, как конституциональные особенности процессов апоптоза у пациента, состояние кожного барьера, сенсибилизация, возрастные и физиологические особенности, а также пол. Также могут иметь значение факторы окружающей среды.

Высокий риск формирования КД заключают в себе воздействия раздражающих веществ на кожу. Так, наиболее существенным раздражителем является вода, детергенты, чистящие агенты, средства очистки кожи рук, химические бытовые соединения, абразивные вещества. В исследованиях [33] было показано, что, по крайней мере, один из указанных раздражителей имел значение в формировании КД в 84 % случаев и в 60 % — атопической экземы кожи рук.

Из 145 обследованных, страдающих КД, наиболее часто употребляемыми веществами были детергенты, вода, металлы, компоненты пищевых продуктов и резины [47]. Эти вещества обеспечивали формирование приблизительно

около половины всех случаев экземы, и наиболее существенную роль играл фактор постоянного контакта кожи с водой. При этом, в соответствии с нормативами, принятыми в Германии, высокий риск возникает при более чем двухчасовом контакте кожи рук с водой в течение дня или аналогичном по длительности использовании резиновых перчаток, а также частом (20 раз в день) мытье рук. Причем если применяются агрессивные deterгенты, то частота мытья может быть и меньшей [36].

У парикмахеров детально изучены вещества, обеспечивающие формирование КД. Так, согласно исследованиям, проведенным в Северной Баварии [36], было установлено, что глицеромонотиолглицолат, р-фенилендиамин, сульфат аммония и тоуиленидиаминсульфат наиболее часто выступали в качестве причины развития КД.

У работников, занятых в технологических процессах с металлами, КД большей частью формируется в результате раздражающего действия химических компонентов производственной среды, а обследование пациентов с КД, занятых на подобных производствах, редко выявляет аллергены в качестве этиологических факторов. В Северной Баварии сенситизация, выявленная у данной категории пациентов, была обусловлена классическими факторами, включенными в «Серию Европейского стандарта» для применения в капельных пробах, и только некоторые из них имели отношение к формированию КД [36].

Следует также отметить, что «высокоэффективные» раздражители на самом деле могут не оказаться причиной развития КД при масштабных эпидемиологических исследованиях, так как частый контакт с более слабыми раздражающими / алергизирующими веществами является более эф-

фективным, чем редкий контакт с высокоактивными раздражающими факторами [6; 10; 19; 23].

Эффект развития профессиональных КД, таким образом, зависит от концентрации действующего вещества, а также продолжительности и систематичности контакта с ним. С другой стороны, уже развившаяся экзема будет наблюдаться и в условиях прекращения контакта с веществами, которые ее вызвали [89].

Наличие в анамнезе atopических реакций представляет собой важный фактор риска развития экземы кожи рук [28]. У индивидуумов с atopическим анамнезом могут развиваться atopическая экзема, алергический ринит или астма. В то же время имеется достаточно данных, что эти различные atopические заболевания, в особенности респираторные atopические реакции, не всегда ассоциированы с увеличением риска формирования КД. При этом необходимо четко представлять себе два важных момента: во-первых, atopический анамнез облегчает развитие ИД, но не АД, во-вторых, заболеваемость АД не возрастает в связи с atopическими состояниями [55; 76]. Масштабные исследования в Северной Баварии показали отсутствие существенных различий в сенситизации и проявлениях atopических поражений кожи между лицами, которые испытывали действие производственных алергенов и тех, которые не подвергались подобным воздействиям [30].

В то же время ситуация с IgE, медируемым контактными уртикарными реакциями, которые могут перерасти в экзему кожи рук, несколько иная. При этом немедленная алергическая реакция на латекс (резиновые перчатки, применяемые в медицинской практике) или на альфа-амилазу дрожжей у пекарей, а также на протеины пищевых про-

дуктов нешироко распространены у пациентов, страдающих atopическими реакциями [60; 75].

При оценке риска формирования профессионального дерматоза в отдельную группу следует выделить atopические реакции, связанные с астмой и лихорадкой. Сегодня имеется достаточное число наблюдений, показывающих, что подобные реакции в отсутствие кожных проявлений не изменяют риска формирования раздражающего КД [33; 37; 76].

Таким образом, АД представляется весьма важным условием возникновения профессионального КД [32; 61]. По мнению ряда авторов, atopический дерматит есть наиболее важным фактором риска формирования профессионального КД [34; 35; 86].

Рассматривая величину риска развития профессиональных КД, авторы отмечают, что от 4,6 до 18,8 % всех страдающих АД выявляются подобные нарушения. В то же время среди пациентов, страдающих профессиональным КД, число больных atopическим дерматитом составляет от 42 до 51 %. Atopическая экзема, перенесенная в детском возрасте, также, по-видимому, представляет собой фактор риска экземы кожи рук у взрослых [61; 76]. Но это не означает, что у тех пациентов, у которых в анамнезе была atopическая экзема, обязательно будут развиваться экземы в соответствующих производственных условиях. Таким образом, редукция резистентности по отношению к раздражителям возникает не у всех пациентов с atopической экземой и может развиваться и у больных atopической и неатопической бронхиальной астмой, другими формами респираторных нарушений.

В исследовании на 1564 рабочих автомобилесборочного завода в среднем у 4,4 % ра-

бочих развивалась экзема кожи кистей в течение первого года работы [58]. При этом наиболее высоким риск развития данной патологии был у индивидуумов, у которых ранее имела место экзема кожи кистей (21 %), атопический дерматит (14 %), непереносимость шерсти (11 %), а также склонность к высокой лихорадке (9 %). В исследовании [86] изучали распространенность профессиональных аллергодерматозов у 74 учащихся парикмахерскому делу и 111 начинающих медсестер с момента их первого дня работы и по истечении года обучения. Было установлено, что средняя частота заболеваемости дерматитами кожи кистей составила 32,8 случаев на 100 человек в год при работе в парикмахерской и 14,5 на 100 человек в год при обучении медсестер. При этом относительный риск формирования экземы кожи кистей у учащихся с сухой кожей был в 7,3 раза более высоким у будущих парикмахеров и в 1,7 — у будущих медсестер в сравнении с соответствующими показателями у учащихся с нормальным типом кожи. Учащиеся медсестры, у которых в анамнезе имелись симптомы атопических заболеваний, риск формирования дерматита кожи рук, который более чем в три раза превышал таковой для остальной категории учащихся. Соответственно у будущих медсестер анамнез атопических заболеваний увеличивал риск более чем в два раза.

В исследовании [45] изучали риск развития профессионального КД у рабочих, занятых на металлопроизводстве. Эти же авторы проводили сходные исследования у парикмахеров и медсестер [37]. При этом в ходе наблюдений осуществляли дерматологическое обследование вначале обучения и регулярно на протяжении последующего трехлетнего периода обучения.

Было установлено, что в течение первого года обучения у 68 % будущих парикмахеров отмечалось развитие экземы кистей рук слабой и средней степени выраженности. Авторы указывают на высокий риск формирования экземы под действием профессиональной среды только в связи с анамнезом — наличием атопических нарушений со стороны кожи, работой в условиях постоянной влажности кожи рук (более 4 ч в сутки), а также частым просушиванием кожи рук. Представляет интерес и то, что такие факторы, как индивидуальная высокая чувствительность к соединениям никеля, респираторные атопические проявления, не входили в шкалу риска. При наличии упомянутых выше всех трех факторов риска риск формирования экземы возрастает в 7,5 раза [37].

Важным фактором, определяющим чувствительность кожи к действию раздражителей и сенсибилизирующих соединений, является индивидуальная чувствительность [3; 5; 29; 41; 46; 90].

Прогноз КД зависит от формы и тяжести поражения кожи, однако во всех случаях, с точки зрения сроков реабилитации, является неблагоприятным [75]. Так, в исследовании [49] показано, что только половина или даже менее половины пациентов имели разрешение профессионального КД через несколько лет. В зависимости от тяжести симптоматики, рекуррентные симптомы КД широко варьировали у 35–80 % пациентов, страдающих экземой. Прогноз аллергического КД был намного худшим в сравнении с раздражительной формой КД [43; 69]. При этом также следует отметить, что такие проявления, как необходимость медицинского консультирования, низкое качество жизни в связи с болезненным состоянием, встречаются гораздо более часто при ал-

лергическом КД в сравнении с пациентами с ИД [3; 5; 43; 69; 70]. При этом данное мнение в существенной степени также обусловлено и тем, что сенсибилизация к соединениям никеля и хрома существенно влияет на характер течения аллергического КД.

Следует также подчеркнуть, что в некоторых исследованиях отмечают более благоприятный характер течения профессиональных КД. Так, при опрашивании 201 пациента с профессиональным КД 76 % опрошенных отметили улучшение состояния и 40 % отметили, что у них отсутствуют какие бы то ни были ухудшения состояния [72]. Около трети пациентов сообщили, что заболевание кожи создает проблемы с ведением домашнего хозяйства, выполнением служебных обязанностей и отдыхом. При объективном обследовании у 37 % пациентов с подобными жалобами отмечались проявления поражений кожи.

В исследовании, проведенном в Швеции, из 88 рабочих, у которых регистрировался профессиональный дерматит к соединениям хрома, сопровождавшийся профессиональной непригодностью, у 72 % отмечалось благоприятное разрешение заболевания в течение первых нескольких лет после постановки диагноза [64]. При этом данные пациенты строго избегали контактов с цементом и солями хрома. В сходном исследовании, проведенном в Великобритании, экзема кожи кистей у работников, контактирующих с металлами, имела плохой прогноз, и проявления заболевания сохранялись даже в отсутствие дальнейшего контакта с соответствующими компонентами производственной среды [79]. При этом из первоначально идентифицированного 51 больного у 82 % отмечалось наличие экземы кожи кистей. Среди 1238 пациентов с пораже-

нием кожи кистей, которые были идентифицированы в Готенбурге, у 22 % были проведены несколько медицинских консультаций в соответствии с жалобами пациентов [69]. Плохое качество жизни в связи с поражением кожи кистей отмечалось у 21 % пациентов и средняя продолжительность обострений заболевания составляла 4 нед. В Австралии обследовали 954 пациентов с профессиональными заболеваниями кожи с 1980 по 1987 гг. [92]. Период между моментом постановки диагноза и данным массовым обследованием составил от 0,5 до 8 лет. Около 61 % пациентов отметили, что заболевание сопровождалось временной нетрудоспособностью и около 6 % имели перерыв в заболевании длительностью более 12 мес.

В отношении эффективности изменения рода профессиональной деятельности нет однозначного мнения. Следует при этом отметить, что большинство тех, кто поменял место работы, продолжали страдать выраженной формой КД. При этом следует подчеркнуть, что персистенция профессионального КД может объясняться даже незначительным случайным контактом с соответствующим аллергеном. Поэтому частота излечения от профессиональных КД после ухода остается незначительно более высокой в сравнении с таковой, которая имеет место у тех, кто продолжал работу [43]. Авторы при этом, однако, отмечают, что большинство тех, кто сменил работу, имели более тяжелую форму экземы, и поэтому совет сменить работу является небезосновательным. Среди пациентов с дерматитом, вызванным смазочными материалами, смена профессиональных обязанностей не привела к улучшению. Однако в работе Ргусе и соавторов (1989), напротив, отмечено, что у 11 из 15 пациентов, которые смени-

ли профессиональные обязанности, зарегистрировано полное излечение в течение 3 мес.

Rystedt I. (1985) выявил, что у 65–70 % пациентов с экземой кожи кистей и тяжелым или средней тяжести атопическим дерматитом отмечалось существенное улучшение после ухода с работы. Австралийские исследователи отметили четкие благоприятные эффекты изменения рода профессиональной деятельности [92]. Более чем четверть пациентов, которые сменили работу из-за проблем с кожей, выбрали в последующем такую, на которой происходило усиление кожных проявлений. Исследования 896 работников ферм в Финляндии с дерматозом кожи рук показали, что на протяжении 12 лет большее число излечений отмечено в подгруппе больных, отказавшихся от работы, в сравнении с теми, кто продолжал трудиться на ферме (48 и 71 % соответственно) [85]. Австралийское исследование показало, что 15 % пациентов имели постоянные заболевания кожи, для которых не было выявлено какой-то специфической причины [92]. Также существенным является то, что у большинства пациентов-мужчин регистрировалась сенсибилизация к соединениям хрома, в то время как у женщин — к соединениям никеля.

Следует подчеркнуть, что сенсибилизация к хрому и его соединениям все еще является значительной проблемой профессионального и других форм КД. Irvine и соавторы (1994) описали КД у 1138 рабочих, занятых на строительстве туннеля, и из 180 обследованных с КД у 53 % была выявлена сенсибилизация к хрому. В Германии также проведены исследования распространенности сенсибилизации к хрому, оценена распространенность данной формы гиперчувствительности среди всех пациентов с

КД [22]. Наиболее высокая распространенность была выявлена у укладчиков черепицы, кирпича, гальванщиков, а также у рабочих, занятых в кожевенной промышленности.

В скандинавских странах вместо хрома в состав цемента добавляют сульфат железа с целью снижения хроминдуцированной аллергии у укладчиков кирпича [42]. Однако, следует отметить, что данная форма аллергии, по-видимому, имеет тенденцию к редукции и в странах, которые не приняли подобных мер [25]. Кроме того, и в Швеции до этой замены отмечалась тенденция редукции хроминдуцированных аллергических дерматитов [40]. При этом следует отметить, что детальное исследование распространенности хроминдуцированного АД в Дании показало положительное значение замены хрома на сульфат железа в составе цемента [21].

C. O. C. Zachariae и соавторы (1996) указывают на то, что хроминдуцированная экзема у работников цементных предприятий представляет собой достаточно редкое заболевание в Дании, в особенности после того, как концентрация данного элемента была снижена, однако проблема КД у работников кожевенных предприятий по-прежнему остается актуальной проблемой. Эффективность защитных кремов при профессиональных дерматозах остается противоречивой и нет достаточных сведений для формирования четкого суждения на этот счет. В то же время применение мыла и детергентов само может провоцировать ирритативные формы КД и поэтому их применение бессмысленно. Поэтому требуются детальные исследования эффективности комплексных мер, заключающихся в порядке и режиме применения перчаток, защитных кремов, методов ухода за кожей.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Иммунный статус и преждевременное старение под влиянием неблагоприятных производственных факторов* / А. Л. Абдрашитова, М. И. Шевченко, Т. А. Эсаулова, Т. Н. ПANOVA // *Аллергология и иммунология*. — 2004. — Т. 5, № 1. — С. 189-190.
2. *Микроэлементозы человека (этиология, классификация, органопатология)* / А. П. Авцын, А. А. Жаворонков, М. А. Риш, Л. С. Строчкова. — М.: Медицина, 1991. — 496 с.
3. *Антоньев А. А., Яковлева Т. А., Прохоренко В. И.* О патогенезе аллергических дерматозов у рабочих электровагоноремонтного завода // *Вестник дерматол. и венерол.* — 1991. — № 6. — С. 34-36.
4. *Бабенко Г. А.* Микроэлементозы человека: патогенез, профилактика, лечение // *Микроэлементы в медицине*. — 2001. — Т. 2, № 1. — С. 2-5.
5. *Раннее выявление аллергических дерматозов и микозов стоп у рабочих, контактирующих с фенолформальдегидными смолами* / Е. А. Банников, А. А. Антоньев, Л. Е. Макарова и др. // *Вестник дерматол. и венерол.* — 1990. — № 3. — С. 19-21.
6. *Иммуномодуляторы в клинике профессиональных болезней* / Л. Г. Додина, М. Л. Румш, А. А. Поддубный, О. Е. Царева // *Аллергология и иммунология*. — 2004. — Т. 5, № 1. — С. 190.
7. *Умови, характер праці й захворюваність докерів-механізаторів у великих морських портах* / В. М. Євстаф'єв, А. М. Войтенко, М. В. Романенко, В. А. Розанов // *Одес. мед. журнал*. — 1999. — № 2. — С. 59-61.
8. *Трудности верификации функционального состояния иммунной системы у лиц, работающих с токсическими химикатами* / И. Е. Зыкова, Ю. А. Ревазова, А. Г. Гончарова и др. // *Аллергология и иммунология*. — 2004. — Т. 5, № 1. — С. 188.
9. *Иммунофармакология микроэлементозов* / А. В. Кудрин, А. В. Скальный, А. А. Жаворонков и др. — М.: Изд-во КМК, 2000. — 537 с.
10. *Физиологические функции фактора некроза опухолей и лимфотоксина, продуцируемых отдельными типами клеток иммунной системы — макрофагами, гранулоцитами и лимфоцитами* / С. А. Недоспасов, А. В. Туманов, С. И. Гривенников, Д. В. Купраш // *Аллергология и иммунология*. — 2004. — Т. 5, № 1. — С. 11.
11. *Состояние иммунной системы у лиц, контактирующих на производстве с соединениями ртути и антибиотиками* / Л. В. Новикова, Е. В. Феррапонтова, Г. Б. Аношкина, Л. В. Еремеева // Там же. — С. 189.
12. *Орджоникидзе З. Г., Громова О. А., Скальный А. В.* Значение микроэлементов для достижения высоких спортивных результатов и сохранения здоровья спортсменов // *Микроэлементы в медицине*. — 2001. — Т. 2, № 2. — С. 40-45.
13. *Романенко Н. В.* Экологические и социально-экономические аспекты заболеваемости портовых рабочих на Украине // *Материалы междунар. семинара «Демография и здоровье в странах с переходной экономикой в контексте социоэкологических проблем»*. — Одесса, 1998. — С. 77-80.
14. *Серов В. Н., Сивоголова О. В., Кожин А. А.* Методологические аспекты исследований влияния экологических факторов на репродуктивную систему женщин // *Акушерство и гинекология*. — 1990. — № 3. — С. 6-9.
15. *Славянская Т. А., Сениаивили Р. И.* Роль цитокинов в иммунопатологии // *Аллергология и иммунология*. — 2004. — Т. 5, № 1. — С. 42.
16. *Трофимова Е. А., Зинченко И. Н., Комогоорцева Е. Г.* Иммунологические особенности тиреоидной патологии у работников целлюлозного производства Усть-Илимска // Там же. — 2004. — Т. 5, № 1. — С. 188.
17. *Профилактика профессиональных дерматозов, возникающих под влиянием нефтепродуктов* / С. М. Федоров, Д. Д. Агакиев, Г. Д. Селицкий, М. М. Левин // *Вестник дерматол. и венерол.* — 1993. — № 6. — С. 14-17.
18. *Особенности клиники, патогенеза и профилактики современных форм профессиональных дерматозов* / С. М. Федоров, Н. И. Измерова, Г. Д. Селицкий и др. // Там же. — 1996. — № 6. — С. 29-31.
19. *Ярилин А. А.* Кожа и иммунная система // *Косметика и медицина*. — 2000. — № 2. — С. 5-13.
20. *Occupational skin diseases among dental nurses* / К. Alanko, P. Susitaival, R. Jolanki, L. Kanerva // *Contact Dermatitis*. — 2004. — Vol. 50, N 2. — P. 77-82.
21. *Avnstorp C.* Prevalence of cement eczema in Denmark before and since addition of ferrous sulfate to Danish cement // *Acta Derm. Venereol.* — 1989. — Vol. 69. — P. 151-155.
22. *Investigation of the threshold for allergic reactivity to chromium* / D. Basketter, L. Horev, D. Slodovnik et al. // *Contact Dermatitis*. — 2001. — Vol. 44, N 2. — P. 70-74.
23. *Boelsma E., Hendriks H. F., Roza L.* Nutritional skin care; health effects of micronutrients and fatty acids // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2001. — Vol. 73, N 5. — P. 853-864.
24. *Bureau of Labor Statistics.* Occupational injuries and illnesses in the United States // *US Dept. of Labour*: 1993. — Bul. 2424.
25. *Burrows D., Corbett J. R.* Industrial dermatitis in Northern Ireland // *Contact Dermatitis*. — 1997. — Vol. 3. — P. 145-150.
26. *Occupational risk assessment on allergic contact dermatitis in a resin model making process* / T. Y. Chang, L. J. Lee, J. D. Wang et al. // *J. Occup. Health*. — 2004. — Vol. 46, N 2. — P. 148-152.
27. *Cherry N. M., Beck M. H., Owen-Smith V.* Surveillance of occupational skin disease in the United Kingdom: the OCC DERM project // *Proceedings of the Ninth International Symposium on Epidemiology in Occupational Health, DHHS (NIOSH) Publication No 94-112*. — Cincinnati, 1994. — P. 1608-1610.
28. *Coenraads P. J., Diepgen T. L.* Risk of hand eczema in employees with past or present atopic dermatitis // *Int. Arch. Occup. Environ. Health*. — 1998. — Vol. 71. — P. 7-13.
29. *Coenraads P. J., Nater J. P., van der Lende R.* Prevalence of eczema and other dermatoses of the hands and arms in The Netherlands. Association with age and occupation // *Clin. Exp. Dermatol.* — 1983. — Vol. 8. — P. 495-503.
30. *Diepgen T. L., Coenraads P. J.* The epidemiology of occupational contact dermatitis // *Int. Arch. Occup. Environ. Health*. — 1999. — Vol. 72. — P. 496-506.
31. *Diepgen T. L., Coenraads P. J.* What can we learn from epidemiological studies on irritant contact dermatitis // P. Elsner, H. I. Maibach (eds.) *Irritant Dermatitis: New clinical and experimental aspects*. — Basel: Karger, 1995. — P. 18-23.
32. *Diepgen T. L., Fartasch M., Hornstein O. P.* Criteria of atopic skin diathesis // *Dermatosen*. — 1991. — Vol. 39. — P. 79-83.
33. *Diepgen T. L., Fartasch M.* General aspects of risk factors in hand eczema // A. T. Menne, H. I. Maibach (eds.) *Hand Eczema*. — London: CRC Press, Boca Raton, 1993. — P. 141-156.
34. *Diepgen T. L., Fartasch M.* Recent epidemiological and genetic studies in atopic dermatitis // *Acta Derm. Venereol.* — 1992. — Vol. 176. — P. 13-18.
35. *Diepgen T. L., Sauerbrei W., Fartasch M.* Development and validation of diagnostic scores for atopic dermatitis incorporating criteria of data quality and practical usefulness // *J. Clin. Epidemiology*. — 1996. — Vol. 49. — P. 1031-1038.

36. *Demographic* and legal characteristics of occupational skin diseases / T. L. Diepgen, A. Schmidt, M. Schmidt, M. Fartasch // *Allergologie*. — 1994. — Vol. 17. — P. 84-89.
37. *Occupational* skin diseases in hairdressers and nurses during apprenticeship design of a prospective epidemiological study / T. L. Diepgen, A. Tepe, B. Pilz et al. // *Allergologie*. — 1993. — Vol. 10. — P. 396-403.
38. *Elias P. M., Wood L. C., Feingold K. R.* Epidermal pathogenesis of inflammatory dermatoses // *Am. J. Contact Dermat.* — 1999. — Vol. 10, N 3. — P. 119-126.
39. *English J. S.* Current concepts of irritant contact dermatitis // *Occup. Environ. Med.* — 2004. — Vol. 61, N 8. — P. 722-726.
40. *Faeurm A.* Changing patterns in chromate allergy // *Contact Dermatit.* — 1986. — Vol. 15. — P. 298-310.
41. *Fisher A.* Contact dermatitis in black patients // *Cutis*. — 1977. — Vol. 20. — P. 303-320.
42. *Fregert S., Gruvberger G., Sandahl E.* Reduction of chromate in cement by iron sulfate // *Contact Dermatit.* — 1979. — Vol. 5. — P. 39-42.
43. *Fregert S.* Occupational dermatitis in a 10-year material // *Contact Dermatit.* — 1975. — Vol. 1. — P. 96-107.
44. *Allergic* reactions to a hairdressers' series: results from 9 European centers / P. J. Frosch, D. Burrows, J. G. Camarasa et al. // *Contact Dermatit.* — 1993. — Vol. 28. — P. 180-183.
45. *Funke U., Diepgen T. L., Fartasch M.* Identification of high-risk groups for irritant contact dermatitis by occupational physicians // P. Elsner, H. I. Maibach (eds.). *Irritant Dermatit.: New clinical and experimental aspects*. — Basel: Karger, 1995. — P. 64-72.
46. *Goh C. L., Chia S. E.* Skin irritability to sodium lauryl sulphate as measured by skin vapour loss by sex and race // *Clin. Exp. Dermatol.* — 1988. — Vol. 13. — P. 16-19.
47. *Halkier-Sorensen L.* Occupational skin diseases // *Contact Dermatit.* — 1996. — Vol. 35, Suppl. 1. — P. 1-120.
48. *Quantitative* aspects of contact allergy to chromium and exposure to chrome-tanned leather / M. B. Hansen, S. Rydin, T. Menne, J. Duus Johansen // *Contact Dermatit.* — 2002. — Vol. 47, N 3. — P. 127-134.
49. *Hogan D. J., Dannaker C. J., Maibach H. I.* The prognosis of contact dermatitis // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 1990. — Vol. 23. — P. 300-307.
50. *Hogan D. J., Tanglertsampan C.* The less common occupational dermatoses // *Occup. Med.* — 1992. — Vol. 7. — P. 385-401.
51. *Effects* of chromium exposure from a cement factory / B. Isikli, T. A. Demir, S. M. Urer et al. // *Environ. Res.* — 2003. — Vol. 91, N 2. — P. 113-118.
52. *Incidence* rates of occupational allergic contact dermatitis caused by metals / L. Kanerva, R. Jolanki, T. Estlander et al. // *Am. J. Contact Dermat.* — 2000. — Vol. 11, N 3. — P. 155-160.
53. *Statistical* data on occupational contact urticaria / L. Kanerva, J. Toikkanen, R. Jolanki, T. Estlander // *Contact Dermatit.* — 1996. — Vol. 35. — P. 229-233.
54. *Kavli G., Forde O. H.* Hand dermatoses in Tromsø // *Contact Dermatit.* — 1984. — Vol. 10. — P. 174-177.
55. *Allergic* and irritant patch test reactions and atopic disease / P. A. Klas, G. Corey, F. J. Storrs et al. // *Contact Dermatit.* — 1996. — Vol. 34. — P. 121-124.
56. *Knop J., Enk A. H.* Cellular and molecular mechanisms in the induction phase of contact sensitivity // *Int. Arch. Allergy Immunol.* — 1995. — Vol. 107, N 1-3. — P. 231-232.
57. *Occupational* contact dermatitis with rhinoconjunctivitis due to Tilia cordata and colophonium exposure in a cosmetician / A. Krakowiak, B. Krecisz, A. Pas-Wyroslak et al. // *Contact Dermatit.* — 2004. — Vol. 51, N 1. — P. 34.
58. *Kristensen O.* A prospective study of the development of hand eczema in an automobile manufacturing industry // *Contact Dermatit.* — 1992. — Vol. 26. — P. 341-345.
59. *Laborda R., Diaz-Mayans G., Nunez A.* Nephrotoxic and hepatotoxic effects of chromium compounds in rat // *Bul. Environm. Contum. Toxicol.* — 1986. — Vol. 36. — P. 332-336.
60. *Lahti A.* Immediate contact reactions // R. J. G. Rycroft, T. Mennea, P. J. Frosch, C. Benezra (eds.). *Textbook of Contact Dermatit.* — Berlin: Springer, 1995. — P. 62-74.
61. *Lammintausta K. L., Kalimo K.* Atopy and hand dermatitis in hospital wet work // *Contact Dermatit.* — 1981. — Vol. 7. — P. 301-308.
62. *Lantinga H., Nater J. P., Coenraads P. J.* Prevalence, incidence and course of eczema on the hands and forearms in a sample of the general population // *Contact Dermatit.* — 1984. — Vol. 10. — P. 135-139.
63. *Li L. F., Sujun S. A., Li Q. X.* Contact urticaria syndrome from occupational benzonitrile exposure // *Contact Dermatit.* — 2004. — Vol. 50, N 6. — P. 377-378.
64. *Lips R., Rast H., Elsner P.* Outcome of job change in patients with occupational chromate dermatitis // *Contact Dermatit.* — 1996. — Vol. 34. — P. 268-271.
65. *Mathias C. G. T.* The cost of occupational skin disease // *Arch. Dermatol.* — 1985. — Vol. 121. — P. 332-334.
66. *Mathias C. G. T., Morrison J. H.* Occupational skin disease, United States: results from the Bureau of Labor Statistics Annual Survey of Occupational Injuries and Illnesses, 1973 through 1984 // *Arch. Dermatol.* — 1988. — Vol. 124. — P. 1519-1524.
67. *Surveillance* of occupational skin disease: A method utilizing worker's compensation claims / C. G. T. Mathias, T. H. Sinks, P. J. Seligman, W. E. Halperin // *Am. J. Ind. Med.* — 1990. — Vol. 17. — P. 363-370.
68. *Meding B., Swanbeck G.* Prevalence of hand eczema in an industrial city // *Br. J. Dermatol.* — 1987. — Vol. 116. — P. 627-634.
69. *Meding B., Swanbeck G.* Consequences of having hand eczema // *Contact Dermatit.* — 1990. — Vol. 23. — P. 6-14.
70. *Menne T., Bachmann E.* Permanent disability from skin diseases. A study of 564 patients registered over a six year period // *Dermatosen*. — 1979. — Vol. 27. — P. 37-42.
71. *Nethercott J. R.* Practical problem in the use of patch testing in the evaluation of patients with contact dermatitis // *Curr. Probl. Dermatol.* — 1990. — Vol. 2, N 4. — P. 131-137.
72. *Nethercott J. R., Holness D. L.* Disease outcome in workers with occupational skin disease // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 1994. — Vol. 30. — P. 569-574.
73. *Roche L. M.* Use of employer illness reports for occupational disease surveillance among public employees in New Jersey // *J. Occup. Med.* — 1993. — Vol. 35. — P. 581-586.
74. *Rudolf E., Peychi J., Cervinka M.* The dynamics of the hexavalent chromium induced apoptotic patterns in vitro // *Acta Medica*. — 2000. — Vol. 43, N 3. — P. 83-89.
75. *Rycroft R. J. G.* Occupational contact dermatitis // R. J. G. Rycroft, T. Mennea, P. J. Frosch, C. Benezra (eds.). *Textbook of Contact Dermatit.* — Berlin: Springer, 1995. — P. 343-400.
76. *Rystedt I.* Hand eczema and long-term prognosis in atopic dermatitis (Thesis) // *Acta Derm. Venereol.* — 1985. — Vol. 117. — P. 1-59.
77. *Schindera I.* Development of chromate allergies // *Hautarzt*. — 2004. — Vol. 55, N 9. — P. 902.
78. *Epikutantestung* mit der Standardserie / A. Schnuch, W. Uter, W. Lehmann et al. // *Dermatosen*. — 1993. — Vol. 41. — P. 60-70.
79. *Shah M., Lewis F. M., Gawkrödger D. J.* Prognosis of occupational hand dermatitis in metalworkers //

Contact Dermatitis. — 1996. — Vol. 34. — P. 27-30.

80. *A survey of occupational hand eczema in Denmark* / R. Skoet, J. Olsen, B. Mathiesen et al. // Contact Dermatitis. — 2004. — Vol. 51, N 4. — P. 159-166.

81. *Smit H. A., Burdorf A., Coenraads P. J.* The prevalence of hand dermatitis in different occupations // Int. J. Epidemiol. — 1993. — Vol. 22. — P. 288-293.

82. *Evaluation of a self-administered questionnaire on hand dermatitis* / H. A. Smit, P. J. Coenraads, A. P. M. Lavrijsen, J. P. Nater // Contact Dermatitis. — 1992. — Vol. 26. — P. 11-16.

83. *Individual susceptibility and the incidence of hand dermatitis in a cohort of apprentice hairdressers and nurses* / H. A. Smit, A. van Rijse, J. Vandembroucke, P. J. Coenraads // Scand. J. Work. Environ. Health. — 1994. — Vol. 20. — P. 113-121.

84. *Prevalence and relevance of allergic reactions in patients patch tested in North America - 1984 to 1985* / F. J.

Storrs, L. E. Rosenthal, R. M. Adams et al. // J. Am. Acad. Dermatol. — 1989. — Vol. 20. — P. 1038-1045.

85. *Susitaival P., Hannuksela M.* The 12-year prognosis of hand dermatosis in 896 Finnish farmers // Contact Dermatitis. — 1995. — Vol. 32. — P. 233-237.

86. *Occupational contact dermatitis in bakers, confectioners and cooks: a population-based study* / J. Tacke, A. Schmidt, M. Fartasch, T. L. Diepgen // Contact Dermatitis. — 1995. — Vol. 33. — P. 112-117.

87. *Taylor J. S.* Occupational disease statistics in perspective (editorial) // Arch. Dermatol. — 1988. — Vol. 124. — P. 1557-1558.

88. *Natural rubber latex allergy* / K. Turjanmaa, H. Alenius, S. Makinen-Kiljunen et al. // Allergy. — 1996. — Vol. 51. — P. 593-602.

89. *Hand eczema in a prospectively followed cohort of office workers* / W. Uter, A. Pfahlberg, O. Gefeller, H. J. Schwanitz // Contact Dermatitis. — 1998. — Vol. 38. — P. 83-89.

90. *Varigos G. A., Dunt D. R.* Occupational dermatitis. An epidemiological study in the rubber and cement industries // Contact Dermatitis. — 1981. — Vol. 7. — P. 105-110.

91. *Walker S. L., Yell J. A., Beck M. H.* Occupational allergic contact dermatitis caused by 1,2-benzisothiazolin-3-one in a varnish maker, followed by sensitization to benzalkonium chloride in Oilatum Plus bath additive // Contact Dermatitis. — 2004. — Vol. 50, N 2. — P. 104-105.

92. *Wall L. M., Gebauer K. A.* A follow up of occupational skin disease in Western Australia // Contact Dermatitis. — 1991. — Vol. 24. — P. 241-243.

93. *Winder C., Carmody M.* The dermal toxicity of cement // Toxicol. Ind. Health. — 2002. — Vol. 18, N 7. — P. 321-331.

94. *Zhitkovich A., Shrager S., Messer J.* Reductive metabolism of Cr (VI) by cysteine leads to the formation of binary and ternary Cr-DNA adducts in the absence of oxidative DNA damage // Chem. Res. Toxicol. — 2000. — Vol. 13, N 11. — P. 1114-1124.

УДК 617.001.41-021.4

М. Н. Лебедюк, О. И. Ниточко

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ДЕРМАТОЗОВ

Представлен анализ работ, опубликованных в отечественной и зарубежной литературе, посвященных вопросам эпидемиологии, патогенеза, клиники, диагностики профессиональных дерматозов.

Ключевые слова: профессиональные дерматозы, контактный дерматит, аллергический дерматит.

UDC 617.001.41-021.4

M. N. Lebedyuk, O. I. Nitochko

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF PROFESSIONAL DERMATOSIS

The analysis of the works published in domestic and foreign literature is given. It is devoted to the questions of epidemiology, pathogenesis, clinic, diagnostics of professional dermatosis.

Key words: professional dermatosis, contact dermatitis, allergic dermatitis.

Передплатуйте
і читайте
журнал



ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

У випусках журналу:

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

Передплатні індекси:

— для підприємств
та організацій — 08204;

— для індивідуальних
передплатників — 08205

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті



КОРИСНИЙ ПІДРУЧНИК ДЛЯ СТУДЕНТІВ-МЕДИКІВ

Медицинская техника: Учебное пособие / У. А. Байзаков, Н. Р. Баязитов, Л. С. Годлевский, В. В. Грубник, О. Д. Даирбеков, В. И. Кресюн, А. В. Садлий, С. И. Лоскутов. — Алматы: «Білім», 2005. — 408 с.

Згідно з існуючими статистичними оцінками, знання та досвід лікаря дають можливість лише в 55–75 % випадків безпомилково проводити діагностичні процедури та коректно виконувати відповідні лікувальні заходи, не залучаючи додаткових методів інструментального дослідження хворого. З цього випливає, що діяльність сучасного лікаря не може бути ефективною без відповідного технічного оснащення.

Останнім часом відбулися докорінні зміни в галузі використання фізичних явищ і технічних засобів як для діагностичних процедур, так і в лікуванні хворих, з'явилися нові класи медичної техніки.

Сучасний стан медичної науки характеризується бурхливим розвитком медичної техніки: наприклад, томографії, яка базується на ЯМР, акустики, відеохірургії, яка використовує можливості волоконної оптики та телетехніки, квантової медицини, заснованої на принципах і законах квантової фізики, телемедицини, що базується на трансляції та обробці інформаційних сигналів тощо. У кожному з цих прикладів визначальним моментом є поєднання споріднених дисциплін, що дозволяє отримати якісно новий результат — нове обладнання або покращити параметри вже застосовуваного.

Авторам підручника вдалося розглянути більшість пи-

тань, що стосуються створення та розвитку медичної техніки.

Вважаємо, що запропонований підручник стане у пригоді студентам при опануванні курсу «Основи медичної техніки». Він вирізняється серед інших системою подання навчального матеріалу, яка відповідає новим умовам викладання згідно з навчальними програмами МОЗ України.

**Я. І. Лепіх,
д-р фіз.-мат. наук,
зав. лабораторією
Одеського національного
університету
ім. І. І. Мечникова**

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ

для журналу «Досягнення біології та медицини»

До розгляду приймаються статті, які відповідають тематиці журналу й нижченаведеним вимогам.

1. Стаття надсилається до редакції в двох примірниках, підписаних усіма авторами. Вона супроводжується направленням до редакції, завізованим підписом керівника та печаткою установи, де виконано роботу, а для вітчизняних авторів також експертним висновком, що дозволяє відкрити публікацію. До неї на окремому аркуші додаються відомості про авторів, які містять вчене звання, науковий ступінь, прізвище, ім'я та по батькові (повністю), місце роботи та посаду, яку обіймає автор, адресу для листування, номери телефонів і факсів.

Якщо у статті використано матеріали, які є інтелектуальною власністю кількох організацій і раніше не публікувалися, автор повинен надати дозвіл на їх публікацію кожної з цих організацій.

Автори повинні повідомити, для якої рубрики (розділу) призначена стаття. Основні рубрики (розділи) журналу: «Фундаментальні проблеми медицини та біології», «Нові медико-біологічні технології», «Оригінальні дослідження», «Огляди», «Інформація, хроніка, ювілеї». Докладніше про зміст рубрик (розділів) читайте на 3-й сторінці обкладинки.

2. Редакція віддає перевагу одноосібним роботам і роботам, виконаним невеликим колективом авторів (2–3). У першу чергу друкуються статті передплатників журналу, а також замовлені редакцією.

Не приймаються до розгляду статті, що вже були надруковані в інших виданнях, а також роботи, які за своєю сутністю є переробкою опублікованих раніше статей і не містять нового наукового матеріалу або нового наукового осмислення вже відомого матеріалу. За порушення цієї умови відповідальність цілковито покладається на автора.

3. Мова статей — українська для вітчизняних авторів, російська для авторів з інших країн СНД.

4. Матеріал статті повинен бути викладеним за такою схемою:

- а) індекс УДК;
- б) ініціали та прізвище автора (авторів), науковий ступінь;
- в) назва статті;
- г) повна назва установи, де виконано роботу;
- д) постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями;
- е) аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор;
- ж) виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується означена стаття;
- з) формулювання цілей статті (постановка завдання);
- и) виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;
- к) висновки з даного дослідження і перспективи подальших розвідок у даному напрямку;
- л) література;
- м) два резюме — мовою статті й англійською обсягом до 800 друкованих літер кожне за такою схемою: індекс УДК, ініціали та прізвище автора (авторів), назва статті, текст резюме, ключові слова (не більше п'яти).

5. Обсяг оригінальних та інших видів статей не повинен перевищувати 8 машинописних сторінок, оглядів — 10, коротких повідомлень — 2.

Зауважуємо: загальний обсяг містить усі елементи публікації, тобто заголовні дані, власне статтю чи повідомлення, перелік літератури, резюме, ключові слова, таблиці (не більше трьох), графічний матеріал (не більше двох рисунків або фото) тощо, крім відомостей про авторів. Але вільна площа окремих аркушів, на яких вміщено невеликі таблиці, рисунки та ін., із загального підрахунку вилучається.

6. Текст друкують на стандартному машинописному аркуші (ширина полів: лівого, верхнього та нижнього по

2 см, правого — 1 см), сторінка тексту повинна містити не більше 32 рядків по 64 знаки в рядку.

У статтях повинна використовуватися міжнародна система одиниць СІ.

Хімічні та математичні формули вдрукують або вписують. Структурні формули оформляють як рисунки. У формулах розмічають: малі та великі літери (великі позначають двома рисками знизу, малі — двома рисками зверху простим олівцем); латинські літери підкреслюють синім олівцем; грецькі літери обводять червоним олівцем, підрядкові та нарядкові цифри і літери позначають дугою простим олівцем.

До розгляду приймаються лише статті, виконані з використанням комп'ютерних технологій. При цьому до матеріалів на папері обов'язково додають матеріали комп'ютерного набору та графіки на дискеті — теж у двох примірниках. Текст слід друкувати шрифтом Times New Roman (Times New Roman Cyr) 14 пунктів через півтора інтервалу й зберігати у файлах форматів Word 6.0/95 for Windows або RTF (Reach Text Format) — це дозволяє будь-який сучасний текстовий редактор.

Не слід імпортувати у текст ніякі об'єкти: таблиці, графіки, рисунки тощо.

7. Таблиці можна створювати лише засобами того самого редактора, який застосовано для набору основного тексту. Їх слід друкувати на окремих сторінках; вони повинні мати нумерацію та назву.

8. Графічний матеріал може бути виконаним у програмах Excel, MS Graph і поданим у окремих файлах відповідних форматів, а також у форматах TIF, CDR або WMF. При цьому роздільна здатність штрихових оригіналів (графіки, схеми) повинна бути 300–600 dpi B&W, напівтонових (фотографії та ін.) 200–300 dpi Gray Scale (256 градаций сірого). Ширина графічних оригіналів — 5,5; 11,5 та 17,5 см.

Рисунки та підписи до них виконують окремо і подають на окремому аркуші. На зворотному боці кожного рисунка простим олівцем слід указати його номер і назву статті, а в разі необхідності позначити верх і низ.

Відповідні місця таблиць і рисунків потрібно позначити на полях рукопису. Інформація, наведена в таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.

9. Список літератури оформлюється відповідно до ГОСТ 7.1-84, а скорочення слів і словосполучень — відповідно до ДСТУ 3582-97 та ГОСТ 7.12-93 і 7.11-78.

Список літературних джерел повинен містити перелік праць за останні 5 років і лише в окремих випадках — більш ранні публікації. В оригінальних роботах цитують не більше 10 джерел, а в оглядах — до 30. До списку літературних джерел не слід включати роботи, які ще не надруковані.

У рукопису посилання на літературу подають у квадратних дужках згідно з нумерацією за списком літератури. Література у списку розміщується згідно з порядком посилань на неї у тексті статті. Якщо наводяться роботи лише одного автора, вони розміщуються за хронологічним порядком.

На кожену роботу в списку літератури має бути посилання в тексті рукопису.

10. Редакція залишає за собою право рецензування, редакційної правки статей, а також відхилення праць, які не відповідають вимогам редакції до публікацій, без додаткового пояснення причин. Рукописи авторам не повертаються.

11. Статті, відслані авторам для виправлення, слід повернути до редакції не пізніше ніж через три дні після одержання. В авторській коректурі допустиме виправлення лише помилок набору.

12. Статті треба надсилати за адресою: Редакція журналу «Досягнення біології та медицини», Одеський державний медичний університет, Валіховський пров., 2, Одеса, 65082, Україна.

Редакційна колегія

Журнал

ДОСЯГНЕННЯ

- ➔ **проблемні статті з нових медико-біологічних технологій**
 - * технології створення нових лікарських засобів, вакцин, діагностикумів
 - * біотехнології в лабораторній практиці
 - * діагностичні, лікувальні та профілактичні технології

- ➔ **оригінальні дослідження — результати пріоритетних робіт, що вносять суттєвий вклад у розвиток медицини та біології**

- ➔ **статті з фундаментальних проблем медицини та біології**
 - * молекулярної біології та генетики
 - * біології та біофізики клітин
 - * фізіології, біохімії та морфології людини
 - * експериментальної та клінічної фармакології та патофізіології
 - * нові досягнення в галузі вивчення етіології та патогенезу захворювань
 - * сучасні досягнення в діагностиці, профілактиці та лікуванні захворювань

- ➔ **огляди з сучасних актуальних проблем біології та медицини**

- ➔ **інформація, хроніка, ювілеї**