

**ДОСЯГНЕННЯ**

**АТІЕІА<sup>2</sup> òà Ì ÄÆÈÖËÍ È**

**НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ**



**1 1 (5)  
2005**

# ДОСЯГНЕННЯ

# ДІЯЧІСТЬ

# ОБІДНІСТЬ

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)

№ 1 (5) 2005



# ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

Науковий журнал

**Адреса редакції:**

65026, Україна, Одеса,  
Валіховський пров., 2

**Телефони:**

(0482) 23-29-63  
(0482) 711-72-54  
(0482) 20-62-63

Редактор випуску  
**В. М. Попов**

Літературні редактори  
і коректори  
**Т. М. Ананьєва**  
**А. А. Гречанова**  
**К. П. Ламакіна**  
**Т. В. Мельникова**  
**Р. В. Мерешко**  
**О. М. Фащевська**

Художній редактор  
**О. А. Шамшуріна**

Комп'ютерний дизайн,  
оригінал-макет  
**В. М. Попов**  
**С. С. Ракул**  
**О. А. Шамшуріна**

Поліграфічні роботи  
**І. К. Каневський**  
**С. С. Ракул**

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

Свідоцтво про реєстрацію  
**КВ № 5610**

Підписано до друку 28.03.2005.  
Формат 60x84/8. Папір письмовий.  
Обл.-вид. арк. 13,0.  
Тираж 300 пр. Зам. 654.

Видано і надруковано  
Одеським державним  
медичним університетом.  
65026, Одеса, Валіховський пров., 2.  
Свідоцтво ДК № 668 від 13.11.2001

## ЗМІСТ

### Фундаментальні проблеми медицини та біології

- МОРФОЛОГІЧНІ ОЗНАКИ ПЛАЦЕНТАРНОЇ  
НЕДОСТАТНОСТІ ПРИ ГІПОКСІЇ ПЛОДА  
І НОВОНАРОДЖЕНОГО РІЗНОГО ГЕНЕЗУ  
В. О. Ситнікова ..... 4
- ВПЛИВ РЕКОМБІНАНТНОГО ІНТЕРФЕРОНУ  
АЛЬФА-2 ЛЮДИНИ ПРЕПАРАТУ «ЛАФЕРОН»  
НА ЦИКЛ СПАННЯ-НЕСПАННЯ У ЩУРІВ  
ІЗ СИНДРОМОМ КІНДЛІНГУ  
О. М. Нєнова ..... 7
- ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ ДІАЗЕПАМУ  
НА ПЕНІЦИЛІН-ПРОВОКОВАНУ ЕПІЛЕПТИЧНУ  
АКТИВНІСТЬ У ЩУРІВ ЗА УМОВ ЕЛЕКТРИЧНИХ  
ПОДРАЗНЕНЬ МОЗОЧКА  
Є. В. Коболєв, К. І. Степаненко ..... 10
- СТАН КРЕАТИНУТВОРЮВАЛЬНОЇ СИСТЕМИ  
У ТКАНИНАХ НАЩАДКІВ  
ОПРОМІНЕНИХ ТВАРИН  
О. О. Мардашко, Г. Ф. Степанов ..... 13
- БІОФІЗИЧНІ АСПЕКТИ АБО ЕЛЕКТРИЧНА  
КОНЦЕПЦІЯ ВАЗОСПАСТИЧНОЇ СТЕНОКАРДІЇ  
А. Є. Поляков, Л. І. Ковальчук,  
Т. М. Прокопова, О. П. Федчук ..... 16
- МОРФОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ  
ІНТЕГРОВАНОСТІ ПОРИСТОГО КЕРАМІЧНОГО  
ІМПЛАНТАТА З М'ЯЗОВИМИ ТКАНИНАМИ  
Н. Т. Кліменкова, А. Ю. Шевченко, Є. О. Прокопчук ..... 21
- МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ  
В ПЕЧЕНИ КРЫС, ВЫЗВАННЫЕ ДЕЙСТВИЕМ  
ДИХЛОРДИФЕНИЛЭТИЛЕНА  
И. Н. Моисеев, Н. Н. Моисеева ..... 24



Одеса  
Одеський медуніверситет  
2005

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

## Оригінальні дослідження

---

ГЕПАТОПРОТЕКТОРНІ ВЛАСТИВОСТІ ЛІПІДІВ МОРСЬКИХ ВОДОРОСТЕЙ Ф. П. Ткаченко, І. М. Шевченко, Ю. С. Назарчук .....	28
ПСИХОФІЗИЧНА ГІМНАСТИКА У КОМПЛЕКСНІЙ РЕАБІЛІТАЦІЇ ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ О. Г. Юшковська, О. О. Лічінакі .....	31
ЗВ'ЯЗУВАННЯ ІНТЕРФЕРОНОГЕНУ АМІКСИН РЕЦЕПТОРАМИ Т-ЛІМФОЦИТІВ ТА ЙОГО ВПЛИВ НА ПЕРЕБІГ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С Є. В. Нікітін, К. Л. Сервецький, К. М. Усиченко, Л. М. Величко, О. В. Богданова, Г. Л. Роганкова .....	35
ОПТИМІЗАЦІЯ АНТИАРИТМІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ АМІОДАРОНУ ШЛЯХОМ ЙОГО КОМБІНАЦІЇ З ТІОТРИАЗОЛІНОМ М. А. Мохорт, К. М. Тітовська .....	39
ПІДГОСТРА ЕНЦЕФАЛОПАТІЯ З ЕПІЛЕПТИЧНИМИ НАПАДАМИ ПРИ АЛКОГОЛІЗМІ І. М. Ліпко, І. С. Зозуля .....	42
СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ ЗМЕНШЕННЯ ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ВАГІТНИХ, ІНФІКОВАНИХ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСОМ В. Г. Марічереда, Т. І. Пермінова .....	45
ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ БОТУЛІНІЧНОГО ТОКСИНУ ТИПУ А В ОРТОПЕДИЧНОМУ ЛІКУВАННІ ДЕФОРМАЦІЙ СТОП ПРИ СПАСТИЧНОМУ ЦЕРЕБРАЛЬНОМУ ПАРАЛІЧІ М. А. Годзієв .....	47
ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ СУ-ДЖОК ТЕРАПІЇ ТА ГРЯЗЕЛІКУВАННЯ НА ФОНІ ЗАГАЛЬНОПРИЙНЯТОЇ САНАТОРНО-КУРОРТНОЇ ТЕРАПІЇ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА СПАСТИЧНІ ФОРМИ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПАРАЛІЧУ Н. М. Кухар, С. І. Лазарева .....	50
КІНЕТИКА ВИВЕДЕННЯ [ <sup>3</sup> H]-АМІКСИНУ ТА ЙОГО МЕТАБОЛІТІВ З ОРГАНІЗМУ МИШЕЙ С. К. Сумрій, О. В. Жук .....	53
ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН МАКРОФАГІВ І АКТИВНІСТЬ КАТЕПСИНУ D У МИШЕЙ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ АЛЕРГІЧНИМ ЕНЦЕФАЛОМІЄЛІТОМ Т. Ю. Степанова, Т. О. Філіпова, Б. М. Галкін .....	57
ВАРІАНТИ АДРЕНЕРГІЧНОЇ ІМУНОРЕАКТИВНОСТІ ОРГАНІЗМУ І РЕЗИСТЕНТНІСТЬ ДО СТРЕСОВИХ УШКОДЖЕНЬ ПРИ ОПІКАХ ОЧЕЙ ТЯЖКИХ СТУПЕНІВ Т. В. Дегтяренко, Р. І. Чаланова .....	61
ОСОБЛИВОСТІ ГОРМОНАЛЬНИХ ПОРУШЕНЬ ПРИ НАДМІРНИХ ФІЗИЧНИХ НАВАНТАЖЕННЯХ У ЖІНОК ІЗ ДЕФІЦИТОМ МАСИ ТІЛА О. О. Зелінський, С. П. Громанчук, І. О. Фортуна .....	65

## Огляди

---

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ПЕРЕБІГ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-го ТИПУ ТА ПРИНЦИПИ ЙОГО ЛІКУВАННЯ Г. Ф. Генделека, К. М. Павловська .....	68
ТЕХНОЛОГІЯ ПІРОСЕКВЕНУВАННЯ ТА ЇЇ ВИКОРИСТАННЯ В КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ К. В. Літовкін, В. В. Бубнов, В. Г. Дубініна .....	73

## Лекції

---

МІКОЗИ В ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЇ ЗАГАЛЬНІ ВІДОМОСТІ ПРО ГРИБКОВІ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛОР-ОРГАНІВ ЗОВНІШНІЙ ГРИБКОВИЙ ОТИТ С. М. Пухлик, К. Г. Богданов, О. О. Кравцова .....	78
--	----

## **Точка зору**

---

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРЕПОДАВАНИЯ КВАНТОВОЙ МЕДИЦИНЫ В МЕДВУЗАХ У. А. Байзаков .....	83
---	----

## **Інформація, хроніка, ювілеї**

---

ДО НАУКОВИХ ПІДСУМКІВ РОКУ .....	87
ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ .....	89

*Рекомендовано до друку Вченою радою Одеського державного медичного університету  
Протокол № 7 від 24.03.2005 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 618.36-008.64-06:618.33-001.8

В. О. Ситнікова, канд. мед. наук

## МОРФОЛОГІЧНІ ОЗНАКИ ПЛАЦЕНТАРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ПРИ ГІПОКСІЇ ПЛОДА І НОВОНАРОДЖЕНОГО РІЗНОГО ГЕНЕЗУ

*Одеський державний медичний університет*

Порушення стану, росту і розвитку плода зумовлені морфологічними та функціональними змінами в плаценті, які є результатом патології у матері [1; 2].

Зміни в плаценті можуть виникати гостро або розвиватися тривало. Перші, як правило, спричиняють гостру гіпоксію або внутрішньоутробну загибель плода. При тривалому існуючому розладі у плаценті перебіг вагітності і стан плода неоднозначні та залежать від багатьох факторів. В останні роки ці розлади об'єднують терміном «плацентарна недостатність», рідше — «фето-плацентарна недостатність». Плацентарну недостатність не можна ототожнювати з тими морфологічними змінами в тканині плаценти, які виявляються при екстрагенітальних захворюваннях і патології вагітності. Скоріше за все це клінічний синдром, зумовлений морфофункціональними змінами [2–7].

У клінічній практиці важливо розрізняти відносну й абсолютну плацентарну недостатність, зумовлену станом компенсаторно-приспосовних механізмів. При збереженні компенсаторних реакцій у плаценті її недостатність піддається лікуванню. У цих випадках вагітність може закін-

чуватися своєчасними пологами і народженням життєздатної і здорової дитини. Але можлива й затримка внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР). За умов несприятливої акушерської ситуації така форма плацентарної недостатності сприяє розвитку гіпоксії плода [6; 7].

Мета роботи: виявити особливості морфологічних змін у плаценті при гіпоксії плода і новонародженого різного генезу.

### Матеріали та методи дослідження

Під спостереженням перебували 137 вагітних, у яких було діагностовано гіпоксію плода і новонародженого, у 67 випадках вона поєднувалася зі ЗВУР. Жінки страждали на екстрагенітальну патологію та ускладнення вагітності (ревматизм: активна фаза — 27 випадків, неактивна фаза — 15, лімфостаз нижніх кінцівок — 2, гломерулонефрит — 3, анемія вагітних — 12, гіпертонія — 7, гестоз — 66). У чотирьох жінок було діагностовано багатоплідну вагітність і вони народили близнюків. Контрольну групу утворили 15 жінок, які народили здорових дітей (у п'яти випадках — близнят). Вік жінок коливався від 17 до 35 років, більшість жінок — повторнородящі.

Допплерометричне дослідження кровотоку проводилося на 29–32-му тиж гестації. Розлад матково-плацентарно-плодового кровообігу I ступеня виявлено у 91 пацієнтки, II — у 27, III — у 19.

У 89 випадках було діагностовано компенсовану гіпоксію плода — 5–6 балів, у 48 — 7 балів за Фішером. Під час традиційного лікування оцінка КТГ суттєво не змінювалася.

В одному випадку багатоплідної вагітності було діагностовано поперечне положення другого плода з подальшою гострою гіпоксією. Виконано кесарів розтин. Дитина мертвонароджена.

Оцінка за шкалою Апгар на першій хвилині дорівнювала 8 балів — у 85 дітей, 7 балів — у 52.

Посліди вивчали за методикою А. П. Милованова (1986) у модифікації К. П. Калашникової. Шматочки тканини посліду забарвлювали гематоксилін-еозин, колагенові волокна за Ван-Гізоном, еластичні за Хартон, аргірофільні волокна імпрегнувалися азотнокислим сріблом за Футом, глікопротеїди виявлялися шляхом постановки ШИК-реакції, глікозаміноглікани забарвлювалися толуїдиновим блакитним за Стідменом з відповідним контролем.



У досліджуваній групі 78 плацент овальної форми, 49 — округлої, 6 — з додатковими частками, 2 — біхоріальні, 2 — монохоріальні біамніотичні. Центральне прикріплення пуповини — у 53 випадках, оболонкове — в 1, у решті плацент — ексцентричне прикріплення. Пуповина мала 3 судини. Магістральний тип кровопостачання відзначено у 39 випадках, змішаний — у 56, в решті — дифузний. В 7 випадках спостерігався набряк вартонових драглив, в 9 — крововиливи. Оболонки напівпрозорі, гладкі, блискучі, у 6 випадках — зеленуваті. Плодова поверхня сіро-рожевого кольору, гладка, блискуча, в 6 випадках — зеленувата, імбібована меконієм. Материнська поверхня сіро-червоного кольору. Котиледони переважно дрібні, зідки крові темно-червоного кольору, з утворенням фасеток у 3 випадках.

Епітелій амніона в більшій частині плацент відсутній. Базальна пластинка стовщена, спостерігався гіаліноз і набряк строми, порівняно з контрольною групою вміст глікозаміногліканів (ГАГ) зменшений. Хоріальна пластинка з набряком, фіброзом строми.

Міжворсинчастий простір місцями звужений, місцями розширений, містить скупчен-

ня еритроцитів, тромби, острівці цитотрофобласта, синцитіальні симпласти. Великі та середні ворсинки хоріона з різко вираженим фіброзом строми. Траплялися аваскулярні ворсинки з пухкою стромою. Спостерігалось стовщення стінок судин з облітерацією просвіту. Капіляри кількістю 4–5, частково утворювали синцитіокапілярні мембрани (СКМ). При імпрегнації солями срібла за Футом визначалось потовщення аргірофільних мембран судин.

При тривалому набряку у вагітних переважав фіброз строми термінальних і великих ворсинок. Деякі судини ворсинок хоріона з облітерованим просвітом. При гіпертонії у вагітних посилювались інволютивно-дистрофічні процеси, зменшувалась кількість синцитіальних вузликів з добре видимими ядрами; ядра зливалися в однорідну масу і їх неможливо було розрізнити (рис. 1). Спостерігалися розлади кровообігу у вигляді крововиливів у строми термінальних великих ворсинок, хоріальну пластинку, інфарктів.

У синцитіотрофобласті при тяжкій формі хронічної гіпоксії зменшувалась вміст ШИК-позитивних речовин.

При забарвленні за Шуєніновим фібрин визначався в ма-

сах фібриноїду, розташованого в міжворсинчастому просторі, кількість останнього збільшувалась з тривалістю гіпоксії. Фібриноїд оточував ділянки ворсинок з дистрофічно зміненою стромою. Синцитіальні вузлики численні, але переважали вузлики з дистрофічними змінами. Функціонально активні синцитіальні вузлики поодинокі. Солі кальцію містилися в міжворсинчастому просторі та в дистрофічно зміненій строми ворсинок.

Порівняно з контрольною групою зменшувалась вміст ГАГ у хоріальній пластинці. Міжворсинчастий простір звужений, що зумовлено надмірною гіперплазією термінальних ворсинок (рис. 2). При гестозі васкуляризація ворсинок зменшувалась, зменшувалась кількість капілярів у термінальних ворсинках, утворення СКМ. Потовщувалися стінки судин з облітерацією їх просвіту, змінювались їхні аргірофільні мембрани. Зростали циркуляторні розлади у вигляді тромбів, інфарктів, крововиливів у строми ворсинок, хоріальну пластинку. Частіше траплялися групи ворсинок зі зміненою стромою, збільшувалась вміст фібриноїду, солей кальцію.

Строма інфільтрована клітинними елементами типу ма-

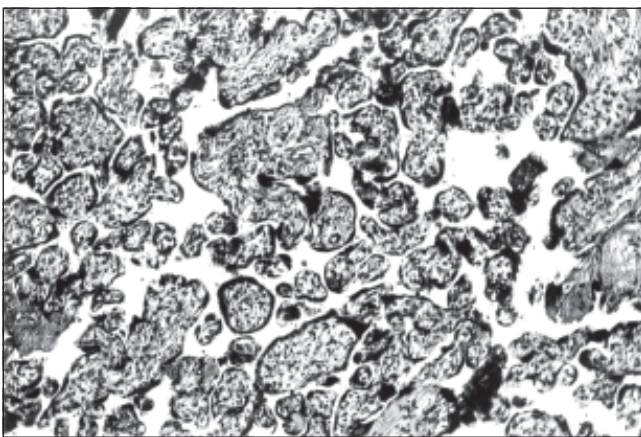


Рис. 1. Синцитіальні вузлики з ядрами, які зливалися в однорідну масу. × 100. Забарвлення гематоксилін-еозином

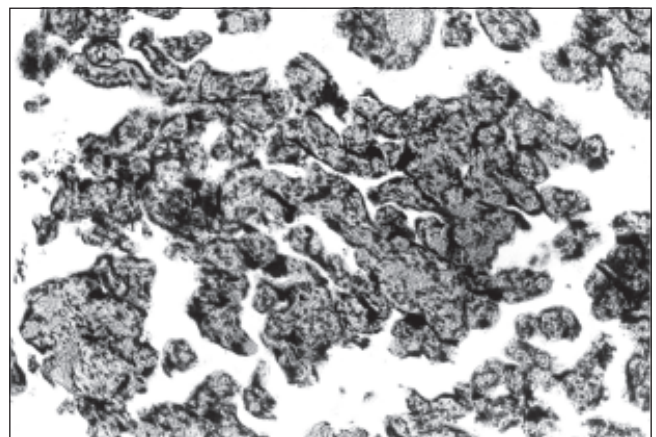


Рис. 2. Міжворсинчастий простір звужений. × 100. Забарвлення гематоксилін-еозином

лих лімфоцитів, які іноді виявлялися у великій кількості. Спостерігались осередкові некрози, крововиливи, тромбози судин. Зона коагуляційного фібриноїдного некрозу широка, містила грудочки вапна. Порівняно з контрольною групою відмічались зміни як у хоріальній, так і в базальній пластинках з крововиливами й осередками петрифікації, огрубінням строми базальної пластини, зменшенням клітинних елементів.

Наростали циркуляторні розлади зі звуженням вільного від крові міжворсинчастого простору і розширенням простору, який містив кров. Відмічалось повнокров'я капілярів термінальних ворсинок. Збільшувалася кількість інфарктів і крововиливів у строми ворсинок. Визначалося посилення дистрофічних змін із масивними відкладеннями фібриноїду в міжворсинчастому просторі і в групах ворсинок з дистрофічно зміненою стромою. Прогресувала дистрофія ворсинок і синцитію з вмістом солей кальцію.

При гіпертонії вагітних у судинах деяких ворсинок визначалося плазматичне просякнення, дистрофічні зміни строми, міжворсинчастий простір містив значну кількість фібриноїду. Вищезначені зміни були виражені значно більшою мірою, ніж при нефропатії.

В монохоріальних біамніотичних плацентах, при клінічно неускладненій вагітності, гіперплазія термінальних ворсинок, судин у них, утворення СКМ, функціонально активних синцитіальних вузликів розподілялися рівномірно в обох зонах органа. У разі гіпоксії плода компенсаторно-присосовні процеси значно посилювалися порівняно з контрольною групою і переважали в крайовій зоні — порівняно з неускладненою вагітністю. За природженої вади пуповини

(оболонкове прикріплення) звертає на себе увагу недостатня васкуляризація термінальних ворсинок, визначалися ділянки аваскулярних ворсинок, що разом із розладами матково-плацентарного кровообігу призводило до розвитку вторинної хронічної недостатності плаценти.

Досліджено позаплацентарні оболонки і пуповину. В епітелії амніона — ділянки вакуольної дистрофії, збільшена кількість багатоядерних епітеліальних клітин. Волокна базальної мембрани розпушені, зменшена кількість фібробластів. Відбувалося нагромадження глибоких ШИК-позитивних речовин. Траплялися дрібноосередкові крововиливи в амніон.

Епітеліальні клітини, розташовані на поверхні пуповини, плоскі, глибше розташовані — кубічні, ділянками епітелій дистрофічно змінений, волокна базальної мембрани потовщені. Драглиста речовина при забарвленні толуїдиновим блакитним набувала рожевого кольору, містила поодинокі фіброласти, гістіоцити.

Оскільки плацентарна недостатність є клініко-морфологічним симптомокомплексом, то треба відмітити, що в морфологічному відношенні плацента реагує на екзогенні й ендogenous фактори ураження змінами компенсаторно-присосовних, гемодинамічних, інволютивно-дистрофічних процесів. Для розвитку плацентарної недостатності має значення наявність патологічного дозрівання [2; 3; 5; 7].

Таким чином, незалежно від джерела гіпоксії плацентарна недостатність зумовлюється комплексом гемодинамічних розладів, інволютивно-дистрофічних процесів, патологічною формою дозрівання. Компенсація плацентарної недостатності досягається гіперплазією термінальних вор-

синок, капілярів у них з утворенням СКМ, функціонально активних синцитіальних вузликів.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Федорова М. В. Плацентарная недостаточность // Акушерство и гинекология. — 1997. — № 5. — С. 40-43.
2. Федорова М. В., Калашикова Е. П. Плацента и ее роль при беременности. — М.: Медицина, 1986. — 256 с.
3. Калашикова Е. П., Александрова З. Д., Репина М. А. Эхоморфологические параллели при УЗ-исследовании плаценты // Архив патологии. — 1991. — № 12. — С. 9-14.
4. Perinatal Outcome in Growth-Restricted Fetuses: Do Hypertensive and Normotensive Pregnancies Differ / J. P. Piper, O. Langer, E. M.-J. Xenakis et al. // Obstet. Gynecol. — 1996. — Vol. 88. — N 2. — P. 194-199.
5. Милованов А. П. Патология системы мать-плацента-плод. — М.: Медицина, 1999. — 448 с.
6. Милованов А. П., Кириченко А. К. Молекулярные механизмы регуляции цитотрофобластической инвазии маточно-плацентарной области // Архив патологии. — 2001. — № 5. — С. 3-7.
7. Benirschke K., Kaufmann P. Pathology of the human placenta. — N. Y.: Springer-Verlag, 1995. — 720 p.



**МОРФОЛОГІЧНІ ОЗНАКИ ПЛАЦЕНТАРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ПРИ ГІПОКСІЇ ПЛОДА І НОВОНАРОДЖЕНОГО РІЗНОГО ГЕНЕЗУ**

Вивчалися посліди при гіпоксії плода і новонародженого.

Встановлено, що, незалежно від причини, яка спричинила гіпоксію, розвивається плацентарна недостатність, обумовлена комплексом гемодинамічних розладів, інволютивно-дистрофічних процесів, патологічною формою дозрівання. Компенсація плацентарної недостатності досягається гіперплазією термінальних ворсинок, капілярів у них з утворенням синцитіокапілярних мембран, функціонально активних синцитіальних вузликів.

**Ключові слова:** гіпоксія, плід, новонароджений, плацентарна недостатність.

**MORPHOLOGICAL SIGNS OF PLACENTAR INSUFFICIENCY IN HYPOXIA OF FETUS AND NEWBORN OF DIFFERENT GENESIS**

The studies were carried out on afterbirths in hypoxia of fetus and newborn.

It was discovered that instead of hypoxia cause, placental hypoxia caused by hemodynamical malfunctions complex, involutive-dystrophical processes and pathological development occur. Compensation of placental hypoxia is achieved due to terminal villi and their capillars' hyperplasia with syncytiocapillar membranes and functionally active syncytial nodes development.

**Key words:** hypoxia, fetus, newborn, placental insufficiency.

УДК 616.024-009.27.612.37

О. М. Ненова

**ВПЛИВ РЕКОМБІНАНТНОГО ІНТЕРФЕРОНУ АЛЬФА-2 ЛЮДИНИ ПРЕПАРАТУ «ЛАФЕРОН» НА ЦИКЛ СПАННЯ-НЕСПАННЯ У ЩУРІВ ІЗ СИНДРОМОМ КІНДЛІНГУ***Одеський державний медичний університет*

Вплив факторів імунологічної природи на мозок тварин супроводжується змінами збудливості окремих його утворень, зокрема дія фактора некрозу пухлин-альфа супроводжується зниженням судомних порогів, підвищенням збудливості нейрональних популяцій [1]. Останнім часом встановлено, що препарати інтерферону-альфа (ІФН- $\alpha$ ) при їх системному (внутрішньочеревинному та внутрішньовенному застосуванні) викликають суттєві зміни збудливості утворень головного мозку [2–5]. Встановлено, що за умов тривалого застосування ІФН- $\alpha$  спостерігається індукція цитокінової системи [6], зниження рівня серотоніну, триптофану та збільшення вмісту кінуренінів [3; 7]. Загалом подібні зміни є відповідальними за виникнення депресивних порушень і зниження судомних порогів [3; 5]. З другого боку, в

наших дослідженнях [8] встановлено, що за умов активації рецепторів збуджуючих амінокислот як каїновою кислотою, так і NMDA використання ІФН- $\alpha$  супроводжується в тому числі й антиепілептичною дією. Цей ефект може бути наслідком блокування рецепторів відповідними кінуренінами.

Дослідження поведінкових реакцій тварин, таких як показників фаз спання-неспанья, дозволяє визначитися щодо збудливості головного мозку [9]. Крім того, характеристики парадоксального сну є інформативними відносно адаптивних можливостей організму, його здатності протистояти стресорним факторам [10]. Розлади механізмів регуляції континууму спання-неспанья становлять важливу частину патофізіологічних механізмів виникнення та розвитку хронічної епілептичної активності

за умов формування кіндлінг-синдрому [11; 12].

Метою даної роботи було дослідження циклу спання-неспанья у щурів із синдромом кіндлінгу та особливості цих показників за умов використання препарату ІФН- $\alpha$  «Лаферон».

**Матеріали та методи дослідження**

Роботу виконано на 33 щурах-самцях лінії Вістар масою від 180 до 250 г, які перебували за звичайних умов утримування та годування осінньої пори року.

Кіндлінг спричинювали за допомогою повторного щодобового внутрішньочеревинного застосування коразолу підпороговою дозою (35,0 мг/кг) [11]. Усього здійснювали 21 ін'єкцію епілептогену. В дослідженні спостерігали тих щурів, у яких останні три введення коразолу викликали повторні

генералізовані тоніко-клонічні судоми. Групою контролю служили інтактні тварини, яким за аналогічних умов застосовували внутрішньочеревинне введення фізіологічного розчину в об'ємі 0,2–0,5 мл на 100 г маси.

Щурів спостерігали безперервно індивідуально протягом 4 год, через 24 год з моменту останнього застосування коразолу за умов їх вільної поведінки та однакового ступеня шумів й освітлення (з 11.00 до 15.00). За поведінковими характеристиками визначали такі показники циклу: активне неспання (АН), пасивне неспання (ПН), повільно-хвильовий сон (ПХС) і парадоксальний сон (ПС) [7]. Крім того, досліджували латентні періоди засинання (ЛПЗ) і парадоксального сну (ЛППС).

Застосування ІФН- $\alpha$  (препарат «Лаферон») здійснювали внутрішньочеревинно дозою 10 000 МО/кг і через 20 хв починали спостереження. Тваринам групи контролю за аналогічних умов застосовували фізіологічний розчин NaCl.

Для статистичної обробки використовували метод ANOVA, який супроводжувався тестом Newman — Keuls.

### Результати дослідження та їх обговорення

Тривалість фази АН у кіндлінгових тварин збільшувалася порівняно з контролем на 71,2 % ( $P < 0,05$ ), тимчасом як за умов застосування ІФН у щурів контрольної групи цей показник зменшувався і становив 27,4 % від загального континууму циклу сну-неспання ( $P > 0,05$ ) (таблиця). За умов використання ІФН у щурів з розвинутим кіндлінг-синдромом тривалість АН становила 38,6 % загального часу спостереження поведінки тварин. Причому цей показник був меншим, ніж у групі тварин з кіндлінговими проявами, на 29,5 % ( $P < 0,05$ ).

Під впливом ІФН спостерігалось збільшення ПН у групі інтактних тварин на 26,1 % ( $P > 0,05$ ) та його скорочення у щурів з розвинутим кіндлінгом на 25,4 % ( $P > 0,05$ ).

Латентний період засинання тварин збільшувався у щурів з кіндлінг-синдромом на 32,0 % ( $P > 0,05$ ). Застосування ІФН спричинювало зменшення цього показника у групі інтактних тварин на 37,5 % ( $P < 0,05$ ) і на 12,0 % — у кіндлінгових щурів ( $P > 0,05$ ).

Тривалість фази ПХС за умов виникнення розвинутих проявів кіндлінгу скорочувалась на 37,8 % порівняно з групою контролю ( $P < 0,05$ ). Під впливом ІФН спостерігалось збільшення фази ПХС на 34,3 % у групі кіндлінгових тварин ( $P > 0,05$ ). В інтактних щурів застосування ІФН супроводжувалося зниженням тривалості ПХС на 13,0 % ( $P > 0,05$ ).

Латентний період парадоксального сну під впливом резерпіну значно зростав порівняно з контролем на 44,2 % ( $P < 0,05$ ). Водночас, під впливом ІФН у інтактних щурів спостерігалось зменшення цього показника на 30,8 % ( $P > 0,05$ ). Застосування ІФН у щурів із синдромом кіндлінгу супроводжувалося зменшенням (на 24,5 %) тривалості фази ЛППС

порівняно з показником у групі тварин з розвинутим кіндлінгом ( $P < 0,05$ ).

Тривалість фази ПС у групі щурів із розвинутим кіндлінгом скорочувалася на 39,8 % порівняно з групою інтактних тварин ( $P < 0,05$ ). Під впливом ІФН спостерігалось збільшення тривалості фази ПС на 57,9 % у кіндлінгових щурів ( $P < 0,05$ ), а у інтактних тварин реєструвалося незначне подовження фази ПС (на 12,7 %;  $P > 0,05$ ).

Таким чином, отримані дані свідчать про те, що за умов формування кіндлінгового синдрому спостерігається порушення циклу сну-неспання у вигляді значного подовження періоду активного неспання, зниження тривалості фази ПХС, ПС, та збільшення ЛППС. Зважаючи на те, що механізми ПС є відповідальними за контроль збудливості нейрональних утворень і можуть спричинювати зниження рівня епілептогенного збудження мозку [11; 12], зменшення виразності ПС можна вважати елементом патогенезу хронічного епілептичного синдрому за умов кіндлінгу. Також певні компоненти ПХС можуть бути відповідальними за пригнічення епілептичної активності [4; 11], а тому зменшення фази ПСС також можна розглядати як приклад функ-

Таблиця

Показники циклу сон-неспання у щурів з кіндлінг-синдромом за умов застосування ІФН- $\alpha$

Показник	Група контролю, n=10	Кіндлінг-синдром, n=8	Контроль+ ІФН- $\alpha$ , n=7	Кіндлінг+ ІФН- $\alpha$ , n=8
Активне неспання	76,7 $\pm$ 8,7	131,5 $\pm$ 11,8*	65,7 $\pm$ 5,9#	92,7 $\pm$ 8,8#
Пасивне неспання	49,4 $\pm$ 3,2	38,7 $\pm$ 5,8	62,3 $\pm$ 6,2 #	46,4 $\pm$ 5,2
Латентний період засинання	56,3 $\pm$ 4,4	74,3 $\pm$ 7,2	35,2 $\pm$ 4,1*#	65,4 $\pm$ 6,2@
Повільно-хвильовий сон	63,7 $\pm$ 7,8	39,6 $\pm$ 4,7*	55,4 $\pm$ 6,6	53,2 $\pm$ 4,9
Латентний період ПС	96,7 $\pm$ 10,5	139,4 $\pm$ 12,3*	66,9 $\pm$ 7,0#	105,3 $\pm$ 9,4@
Тривалість ПС	50,2 $\pm$ 5,6	30,2 $\pm$ 3,3*	56,6 $\pm$ 6,0#	47,7 $\pm$ 4,5#

Примітка.  $P < 0,05$ : \* — порівняно з групою контролю; # — порівняно з групою щурів із розвинутим кіндлінг-синдромом; @ — порівняно з групою інтактних щурів із застосуванням ІФН- $\alpha$ .

ціонального зниження антиепілептичних механізмів мозку.

Цікавим є той момент, що вплив препаратів ІФН- $\alpha$  приводить збільшення виразності повільнохвильових компонентів ЕЕГ [4], і тому деяке відновлення фази ПХС під впливом ІФН- $\alpha$ , яке спостерігалось у наших дослідженнях, можна розглядати як вплив препарату на ендogenous механізми генерування повільнохвильових коливань. З другого боку, певний дефіцит фази ПХС може бути наслідком зниження активності системи інтерферону за умов коразол-викликаного кіндлінг-синдрому.

Зважаючи на те, що ІФН- $\alpha$  посилює метаболізм триптофану, можна вважати, що ефекти, які спостерігались, є наслідком активації серотонінергічної медіації, яка пригнічує епілептогенне збудження [9; 12]. При цьому можливим є те, що тривалий вплив ІФН- $\alpha$  може супроводжуватися протилежним впливом, а саме некомпенсованим зниженням рівня триптофану з подальшим посиленням епілептогенного збудження мозку, що спостерігається при хронічному застосуванні ІФН- $\alpha$  [3; 4].

## Висновки

1. За умов коразол-викликаного кіндлінгу спостерігаються розлади циклу спання-

неспанья у вигляді подовження фази активного неспанья, скорочення повільнохвильової фази сну, подовження латентного періоду парадоксального сну та скорочення його тривалості.

2. Під впливом ІФН- $\alpha$  у кіндлінгових тварин відбувається зменшення фази активного неспанья, збільшення тривалості фаз повільнохвильового та парадоксального сну, скорочення латентного періоду виникнення парадоксального сну. У інтактних тварин застосування ІФН- $\alpha$  супроводжувалося скороченням латентного періоду засинання.

## ЛІТЕРАТУРА

1. *The role of TNF- $\alpha$  in amygdaloid kindled rats* / A. A. Shandra, L. S. Godlevsky, R. S. Vastyanov et al. // *Neurosci. Res.* — 2002. — Vol. 42. — P. 147-153.

2. *Каркищенко Н. Н., Каркищенко В. Н., Пчелинцев С. Ю.* Психотропное, антистрессорное и антиноцицептивное действие интерферона // *Вестн. РАМН.* — 1999. — Т. 10. — С. 18-19.

3. *Increased depressive ratings in patients with hepatitis C receiving interferon-alpha-based immunotherapy are related to interferon-alpha-induced changes in the serotonergic system* / S. Bonaccorso, V. Marino, A. Puzella et al. // *J. Clin. Psychopharmacol.* — 2002. — Feb. — Vol. 22 (1). — P. 86-90.

4. *Alterations of quantitative EEG and mini-mental state examination in interferon- $\alpha$  treated hepatitis C* / S. Kamei, T. Sakai, M. Matsuura et al. // *European Neurology.* — 2002. — Vol. 48. — P. 102-107.

5. *Loftis J. M., Hauser P.* Safety of the treatment of interferon-alpha-induced depression // *Psychosomatics.* — 2003. — Nov-Dec. — Vol. 44 (6). — P. 524-526.

6. *Immunotherapy with interferon-alpha in patients affected by chronic hepatitis C induces an intercorrelated stimulation of the cytokine network and an increase in depressive and anxiety symptoms* / S. Bonaccorso, A. Puzella, V. Marino et al. // *Psychiatry Res.* — 2001. — Dec. — Vol. 15 (1-2). — P. 45-55.

7. *Effects of chronic administration of interferon alpha A/D on serotonergic receptors in rat brain* / S. Abe, T. Hori, T. Suzuki et al. // *Neurochem. Res.* — 1999. — Mar. — Vol. 24 (3). — P. 359-363.

8. *Годлевський Л. С., Нєнова О. М., Бзіта В. Л.* Вплив інтерферону ІФН-2 $\alpha$  на судомну активність, викликану NMDA в щурів // *Клін. та експеримент. патологія.* — 2004. — Т. III, Ч. 1. — С. 248-250.

9. *Elazar Z., Hobson J. A.* Neuronal excitability control in health and disease // *Progr. Neurobiol.* — 1985. — Vol. 85, N 2. — P. 141-188.

10. *Rotenberg V. S.* Functional deficiency of REM sleep and the role of this deficiency in the pathogenesis of neurotic and psychosomatic disturbances // *Neurobiology of sleep-wakefulness cycle* / Ed. by T. N. Oniani. — Tbilisi: Metsniereba, 1988. — P. 459-464.

11. *Шандра А. А., Годлевский Л. С., Брусенцов А. И.* Киндлинг и эпилептическая активность. — Одесса, 1999. — 270 с.

12. *Long-lasting effects of feline amygdala kindling on monoamines, seizures and sleep* / M. N. Shouse, R. J. Staba, S. F. Saquib, P. R. Farber // *Brain Research.* — 2001. — Vol. 892. — P. 147-165.

УДК 616.024-009.27.612.37

ВПЛИВ РЕКОМБІНАНТНОГО ІНТЕРФЕРОНУ АЛЬФА-2 ЛЮДИНИ ПРЕПАРАТУ «ЛАФЕРОН» НА ЦИКЛ СПАННЯ-НЕСПАННЯ У ЩУРІВ ІЗ СИНДРОМОМ КІНДЛІНГУ

О. М. Нєнова

Формування кіндлінгу за допомогою введень коразолу в підпорогових дозах (35,0 мг/кг, внутрішньочеревинно) супроводжується збільшенням фази активного неспанья (на 71,2 %), зменшенням фаз повільнохвильового сну і парадоксального сну (ПС) — відповідно на 37,8 та 39,8 %, а також подовженням латентного періоду ПС на 44,2 %. Під впливом ІФН-альфа (10 000 МО/кг, внутрішньочеревинно) в інтактних щурів реєструвалося скорочення латентного періоду засинання (на 37,5 %), тимчасом як у кіндлінгових тварин відмічалось скорочення тривалості фази активного неспанья (на 22,0 %), зменшення латентного періоду ПС (на 34,1 %) і збільшення тривалості ПС — на 17,7 %.

**Ключові слова:** коразолів кіндлінг, цикл спання-неспанья, інтерферон-альфа.

UDC 616.024-009.27.612.37

THE INFLUENCE OF HUMAN INTERFERON ALPHA-2 — "LAFERON" UPON SLEEP-WAKEFULNESS CYCLE IN KINDLED RATS

O. N. Nyenova

Kindling induction via corazol subthreshold administrations (35,0 mg/kg, i.p.) was followed by enlargement of active wakefulness phase (by 71,2 %), reduction of both slow-wave sleep and paradoxical sleep phases correspondingly by 37,8 and 39,8 %. The prolongation of the latent period of paradoxical sleep precipitation — by 44,2 % was also noted. Interferon (10,000 IU/kg, i. p.) induced the shortening of the latent period of sleep in intact rats by 37,5 %, while in kindled rats the shortening of the phase of active wakefulness by 22,0 % along with shortening of latency by 34,1 % and prolongation of total duration of paradoxical sleep by 17,7 % was registered.

**Key words:** kindling, sleep-wakefulness cycle, interferon-alpha.



## ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ ДІАЗЕПАМУ НА ПЕНІЦИЛІН-ПРОВОКОВАНУ ЕПІЛЕПТИЧНУ АКТИВНІСТЬ У ЩУРІВ ЗА УМОВ ЕЛЕКТРИЧНИХ ПОДРАЗНЕНЬ МОЗОЧКА

Одеський державний медичний університет

### Вступ

Встановлено, що електричні подразнення (ЕП) кадуальних відділів палеоцеребелярної кори за умов системного застосування бензодіазепінових препаратів — діазепаму та феназепаму — супроводжуються збільшенням виразності протисудомного ефекту як протягом самого ЕП, так і в постстимуляційному періоді [1–3]. Крім того, за цих умов спостерігається усунення ефектів полегшення розвитку епілептичної активності, що дозволяє говорити про потенціювання протиепілептичних ефектів ЕП кори мозочка діазепамом. Однак встановлені факти не дозволяють оцінити їх універсальний характер і потребують подальшого дослідження на інших моделях епілептичного синдрому. Однією з таких моделей є генералізовані судоми у щурів, викликані системним застосуванням натрієвої бензилпеніцилінової солі, що вирізняються відносно високою резистентністю до впливів фармакологічних протиепілептичних засобів [5; 7].

Метою цього дослідження було вивчення характеру впливу діазепаму на спайкові епілептичні розряди в корі головного мозку щурів, викликані системним застосуванням розчину пеніциліну, за умов попереднього ЕП каудальних відділів кори мозочка.

### Матеріали та методи дослідження

Робота виконана на 32 щурах-самцях лінії Вістар масою

від 270 до 320 г. За умов ефірного рауш-наркозу тваринам здійснювали трахеостомію, трепанацію черепа, вживлення ніхромових біполярних електродів (діаметр 0,12–0,15 мкм, міжелектродна відстань 0,25 мм) у зону кори черв'яка мозочка (флокуло-нодулярний відділ). Електроди прикріплювали до кісток черепа за допомогою швидкотверднучої пластмаси типу «Норакрил». Введенням d-тубокурарину (0,25 мг/кг, внутрішньочеревинно) («Orion», Фінляндія) тварин переводили на штучне дихання. Спостереження розпочинали через 2,5 год з моменту припинення ефірного наркозу. Здійснювали 20 сеансів ЕП кори мозочка (прямокутні імпульси частотою 100–300 Гц, 300–400 мкА, тривалість імпульсу — 0,25 мс, тривалість ЕП 3–5 с) кожні 3 хв за допомогою електростимулятора ЭСУ-1. Тваринам групи контролю здійснювали аналогічне вживлення електродів без впливу електричним струмом.

Після розтину твердої мозкової оболонки шляхом аплікації на лобні та потиличні відділи кори обох півкуль головного мозку розташовували ніхромові електроди для реєстрації епілептичної активності (ЕпА). Індиферентний електрод фіксували в носових кістках. Щоб уникнути висихання поверхні мозку, її періодично зрошували підігрітим 0,9%-м розчином NaCl. Активність реєстрували за допомогою комп'ютерної системи DX-5000 (Харків); ЕпА відтворювали за допомогою

внутрішньочеревинного застосування розчину бензилпеніциліну натрію (300 000 МО/кг) [6].

Епілептичну активність виражали в умовних одиницях, прийнявши за 1 одиницю середню амплітуду в 1,0 мВ при частоті генерування розрядів 1 у 1 хв. Для оцінки рівня ЕпА брали період генерування розрядів тривалістю в 1 хв, а також тривалість існування ЕпА, яку визначали як період від першого до останнього спайка [3]. Діазепам («Gedeon Richter», Угорщина) вводили внутрішньочеревинно дозами 0,5 та 1,5 мг/кг на фоні генерування стійкої за показниками потужності ЕпА. Тваринам групи контролю вводили 0,5 мл фізіологічного розчину NaCl.

Результати досліджень обробляли статистично з використанням методу ANOVA (Analysis of Variance) і подальшою обробкою із залученням критерію Neuman — Keuls. Як вірогідні відмінності використовували значення  $P < 0,05$ .

### Результати дослідження та їх обговорення

#### 1. Ефекти діазепаму

Перші спайкові розряди виникали через 170–625 с з моменту введення розчину пеніциліну. Спочатку розряди реєструвалися в потиличній корі лівої півкулі (5 із 8 спостережень), тимчасом як латентний період їх появи в лобних відділах кори мозку становив 575–1273 с з моменту

введення розчину пеніциліну. Перші іктальні потенціали формувалися через 20–117 хв з моменту введення епілептогену, і протягом 5-годинної безперервної реєстрації спостерігалось від 3 до 27 іктальних розрядів.

Динаміка амплітуди судомних потенціалів характеризувалася збільшенням до 25-ї хвилини з моменту введення пеніциліну. Величина потенціалів у цей період дорівнювала від 1,2 до 2,2 мВ. З 30-ї по 200-ту хвилину спостерігався період відносно стійкого рівня ЕпА, після чого наставало поступове зниження частоти та амплітуди розрядів. Потужність ЕпА в лобних відділах кори головного мозку в цей період становила ( $52,2 \pm 7,5$ ) у. о. Час існування ЕпА дорівнював ( $257,4 \pm 18,3$ ) хв.

Застосування діазепаму (0,5 мг/кг, внутрішньочеревинно), здійснене через 30 хв з моменту виникнення спайкових розрядів, супроводжувалося зниженням частоти й амплітуди розрядів вже через 5 хв з моменту ін'єкції (рис. 1). Через 15 хв потужність ЕпА становила ( $23,5 \pm 4,9$ ) ум. од., що було вірогідно менше, ніж у контролі при введенні фізіологічного розчину ( $P < 0,05$ ). Відмінності зберігалися до кінця спостереження, а загальна тривалість існування ЕпА дорівнювала ( $239,7 \pm 14,3$ ) хв, що не відрізнялося від відповідного показника у групі контролю ( $P > 0,05$ ). Застосування діазепаму більшою дозою (1,5 мг/кг, внутрішньочеревинно) викликало значне зниження потужності ЕпА вже через 5 хв з моменту ін'єкції — на 45,8 % порівняно з контролем ( $P < 0,05$ ). Вірогідні відмінності зберігалися до кінця спостереження, а загальна тривалість існування ЕпА становила ( $212,5 \pm 18,7$ ) хв і також не відрізнялася від показника у групі контролю — внутрішньочеревинне застосування фізіологічного розчину NaCl ( $P > 0,05$ ).

## 2. Ефекти діазепаму за умов 20 попередніх сеансів ЕП мозочка

Застосування розчину натрієвої солі бензилпеніциліну (300 000 МО/кг, внутрішньочеревинно) супроводжувалося виникненням перших спайкових розрядів у потиличних відділах кори головного мозку через 190–786 с з моменту введення епілептогену. Латентний період виникнення розрядів у лобних відділах кори мозку становив 723–1952 с, а перші іктальні потенціали формувалися через 29–140 хв з моменту застосування розчину бензилпеніциліну. Протягом 5-годинної безперервної реєстрації спостерігалось від 2 до 23 іктальних розрядів.

Динаміка амплітуди судомних потенціалів характеризувалася збільшенням до 35-ї хвилини з моменту введення пеніциліну. Величина потенціалів у цей період становила від 1,1 до 2,0 мВ. З 40-ї по 180-ту хвилину спостерігався період відносно стійкого рівня ЕпА, після чого наставало поступове зниження частоти та амплітуди розрядів. Потужність ЕпА в лобних відділах кори головного мозку в цей період дорівнювала ( $49,6 \pm 7,9$ ) у. о. Час

існування ЕпА становив ( $241,2 \pm 17,4$ ) хв.

Застосування діазепаму (0,5 мг/кг, внутрішньочеревинно), здійснене через 30 хв з моменту виникнення перших спайкових потенціалів, викликало вже через 5 хв після ін'єкції значне зниження потужності ЕпА, яке в лобних відділах кори було на 57,3 % меншим, ніж у групі контролю (ЕП мозочка без застосування діазепаму). Вірогідні відмінності ( $P < 0,05$ ) реєструвалися до кінця спостереження (рис. 2). Через 25 хв з моменту застосування діазепаму потужність ЕпА становила ( $12,9 \pm 1,7$ ) ум. од. і була також вірогідно меншою, ніж у групі з введенням аналогічної дози діазепаму, але за відсутності ЕП мозочка: ( $24,8 \pm 2,6$ ) ум. од. ( $P < 0,01$ ). Тривалість існування ЕпА дорівнювала ( $220,3 \pm 14,6$ ) хв, що не відрізнялося від аналогічного показника в групі контролю ( $P > 0,05$ ). Слід зазначити, що порівняння потужності ЕпА через 40 і 50 хв з моменту введення діазепаму з показником у тварин, яким застосовували аналогічну дозу діазепаму без ЕП мозочка, показало наявність вірогідних відмінностей ( $P < 0,01$ ).

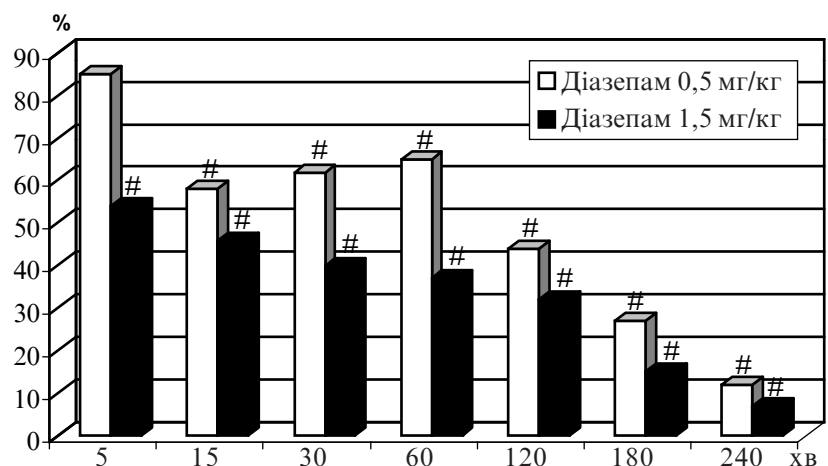


Рис. 1. Ефекти діазепаму на ЕпА, викликану внутрішньочеревинним застосуванням розчину натрієвої солі бензилпеніциліну (300 000 МО/кг)

За віссю абсцис: час з моменту застосування діазепаму у відповідних дозах, хв; за віссю ординат: потужність ЕпА в лобних відділах кори головного мозку лівої півкулі у відсотках до контролю (внутрішньочеревне застосування фізіологічного розчину NaCl), прийнятого за 100 %. \* —  $P < 0,05$ .



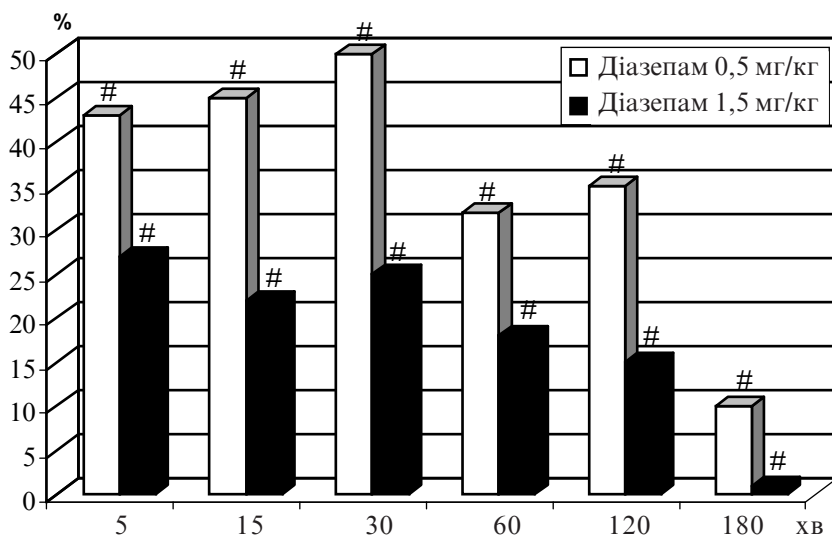


Рис. 2. Ефекти діазепаму на пеніцилін-викликану (300 000 МО/кг) ЕпА за умов попередніх 20 сеансів ЕП кори черв'яка мозочка

За віссю абсцис: те ж, що й на рис. 1; за віссю ординат: потужність ЕпА у відсотках до контролю (ЕП мозочка + внутрішньочеревинне введення 0,5 мл фізіологічного розчину NaCl), прийнятого за 100%. \* —  $P < 0,05$ .

Під впливом діазепаму дозою 1,5 мг/кг, внутрішньочеревинно потужність ЕпА у лобній корі головного мозку вже через 5 хв з моменту введення препарату була меншою, ніж у контролі (ЕП мозочка без застосування діазепаму) в 3,7 рази ( $P < 0,05$ ). Відмінності між групами зберігалися до кінця спостереження. Через 15 хв з моменту введення діазепаму потужність ЕпА в лобних відділах кори мозку ( $10,7 \pm 2,4$ ) ум. од. була вірогідно меншою, ніж у групі хибнооперованих тварин із використанням аналогічної дози діазепаму — ( $21,4 \pm 3,9$ ) ум. од. ( $P < 0,01$ ). Тривалість існування ЕпА за цих умов становила ( $207,3 \pm 15,0$ ) хв, що також було менше, ніж у групі з ЕП без введення діазепаму ( $P < 0,05$ ), але не відрізнялося від показника в групі з використанням аналогічної дози діазепаму ( $P > 0,05$ ).

Таким чином, отримані дані свідчать про те, що за умов формування генералізованого епілептичного синдрому, який було викликано системним застосуванням розчину натрієвої солі бензилпеніциліну, застосування діазепаму супроводжується дозозалежною про-

тиепілептичною дією, що узгоджується з результатами, отриманими раніше [1–3]. Під впливом препарату відбувалося зменшення частоти, амплітуди спайкових розрядів, запобігалось виникнення іктальних потенціалів, а також зниження тривалості існування ЕпА.

Проведення 20 ЕП кори палеоцеребелума дещо ускладнювало наступне формування генералізованого епілептичного синдрому, що певною мірою свідчить про протиепілептичну дію цієї структури мозочка, яка реалізується за рахунок формування генератора посиленого збудження у зоні ЕП [1; 2]. Застосування діазепаму за умов попередніх ЕП спричинило протиепілептичний ефект, що перевищував такий, який спостерігався за умов самостійного застосування діазепаму. Можна припустити, що в основі цих ефектів лежить взаємодія діазепаму та гуморальних факторів пептидної природи, які виявляються в лікворі та опосередковують протиепілептичні впливи ЕП кори мозочка [2; 4].

Отримані результати дозволяють зробити висновок про те, що активація кори черв'я-

ка мозочка збільшує протиепілептичну дію бензодіазепінів і, можливо, інших протиепілептичних препаратів. Це припущення може набути більш широкого значення, оскільки свідчить про принципову можливість застосування фармакологічних агентів за умов попереднього ЕП утворень мозку і може пояснювати особливості моделі ЕП-викликаного кіндлінгу з точки зору її резистентності до дії антиепілептичних препаратів [2; 3].

## Висновки

1. Діазепам спричинює дозозалежне пригнічення потужності ЕпА, викликаного системним застосуванням розчину натрієвої солі бензилпеніциліну у щурів.

2. Попередні ЕП (100–300 Гц) каудальних відділів палеоцеребелярної кори підвищують протиепілептичні ефекти діазепаму на моделі генералізованого пеніцилінвикликаного епілептичного синдрому.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Антиэпилептическая система / Г. Н. Крыжановский, А. А. Шандра, Л. С. Годлевский, А. М. Мазарати // Успехи физиол. наук. — 1992. — Т. 23, № 3. — С. 38-59.
2. Шандра А. А., Годлевский Л. С., Брусенцов А. И. Киндлинг и эпилептическая активность. — Одесса: Астропринт, 1999. — 272 с.
3. Gartside I. B. The effects of cerebellectomy on a penicillin epileptogenic focus in the cerebral cortex of the rat // EEG and Clin. Neurophysiol. — 1977. — Vol. 44, N 3. — P. 373-379.
4. Cause and effect relations in disease; lessons from epileptic syndromes in animals / L. S. Godlevsky, E. L. J. M. van Luijtelaa, A. A. Shandra, A. M. L. Coenen // Medical Hypothesis (London). — 2002. — Vol. 58. — P. 237-243.
5. Loscher W. Animal models of drug-resistant epilepsy // Novartis Found. Symp. — 2002. — Vol. 243. — P. 149-159.
6. Mrangoz C., Bagrici F. Effects of L-arginine on penicillin-induced epileptiform activity in rats // Jpn. J. Pharmacol. — 2001. — Vol. 86. — P. 297-301.
7. Potschka H., Volk H. A., Loscher W. Pharmacoresistance and expression of multidrug transporter P-glycoprotein in kindled rats // Neuroreport. — 2004. — Vol. 15. — P. 1657-1661.

## ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ ДІАЗЕПАМУ НА ПЕНІЦИЛІН-ПРОВОКОВАНУ ЕПІЛЕПТИЧНУ АКТИВНІСТЬ У ЩУРІВ ЗА УМОВ ЕЛЕКТРИЧНИХ ПОДРАЗНЕНЬ МОЗОЧКА

В гострому експерименті на щурах досліджено вплив діазепаму (0,5 мг/кг; 1,5 мг/кг, внутрішньочеревинно) на епілептичну активність, викликану внутрішньочеревинним застосуванням натрієвої солі бензилпеніциліну (300 000 МО/кг). Показано, що в умовах попередніх електростимуляцій (100–300 Гц, 20 сеансів) флокуло-нодулярної часточки черв'яка мозочка діазепам викликає більш значне зниження потужності епілептогенезу, ніж за його самостійного введення.

**Ключові слова:** діазепам, мозочок, електростимуляція, епілептична активність.

## PECULIARITIES OF DIAZEPAM EFFECTS UPON PENICILLIN-INDUCED EPILEPTIC ACTIVITY IN RATS UNDER CONDITIONS OF CEREBELLAR ELECTRICAL STIMULATIONS

Effects of diazepam administration (0.5; 1.5 mg/kg, i. v.) upon epileptic generalized activity induced in rats with sodium salt of benzylpenicillin solution administration (300 000 IU/kg) were investigated in acute experiments. It was shown that under conditions of electrical stimulations (100–300 Hz, 20 trials) of caudal parts of cerebellar vermis (flocculus and nodulus) diazepam caused more pronounced foci power reduction in comparison with its administration without stimulations.

**Key words:** diazepam, cerebellum, electrical stimulation, epileptic activity.

УДК 577.12:616-055.6-092.9:612.014.482.4

О. О. Мардашко, *д-р біол. наук, проф.*, Г. Ф. Степанов

## СТАН КРЕАТИНУТВОРЮВАЛЬНОЇ СИСТЕМИ У ТКАНИНАХ НАЩАДКІВ ОПРОМІНЕНИХ ТВАРИН

*Одеський державний медичний університет***Вступ**

Проблема впливу іонізуючого випромінювання на нащадків має велике значення і є основою у формуванні напрямку досліджень, спрямованих на збереження генофонду України.

Відомо, що іонізуюча радіація належить до мутагенних факторів [1–4]. Особливий інтерес викликає вивчення порушень метаболічних процесів у нащадків опроміненних батьків. Дитячий організм, через свої вікові особливості, у багато разів чутливіший до дії радіації, ніж дорослий, тому слід очікувати більш тяжких наслідків радіаційного пошкодження. Водночас у дитячому віці організм має більші пластичні можливості, що позначається на перебігу променевого ураження [5–8].

У формуванні біологічного ефекту внаслідок дії іонізуючого випромінювання значне місце посідають порушення метаболізму в м'язовій тка-

нині, зокрема, значні зміни виникають в обміні креатину [9–11], який є енергетичним субстратом, регулюючим у серці і м'язах продукцію енергії, необхідної для скорочення, та транспорт цієї енергії з місць її синтезу до місця утилізації [12–14].

Метою цієї роботи було вивчення метаболічних шляхів утворення креатину, залежність цих реакцій від дози опромінення у експериментальних тварин, що народилися від опроміненних батьків, тобто можливість передачі впливу пошкоджуючої дії іонізуючої радіації на процеси обміну креатину.

**Матеріали та методи дослідження**

Дослідження було проведено на 120 статевозрілих щурах масою 180–220 г та 210 одномісячних щуренятах масою 38–42 г.

Для проведення експерименту статевозрілі щурі піддавалися тотальному одноразовому гамма-опроміненню  $^{60}\text{Co}$

вранці натщесерце на установці для телегамматерапії «Агат» (відстань до джерела поглинання — 75 см, потужність дози — 0,54 Гр/хв, поглинута доза — 0,5 Гр; 1,0 Гр; 3,0 Гр) [15]. Біостатус тварин оцінювали за зміною рухливості, відношення до їжі, рефлексу охайності, стану шерсті, слизових оболонок, шлунково-кишкового тракту. Від опроміненних тварин отримували потомство [16].

Тварини були розподілені на групи таким чином:

1. Щуренята, народжені від інтактних тварин.

2. Щуренята, народжені від тварин, опроміненних дозою 0,5 Гр.

3. Щуренята, народжені від тварин, опроміненних дозою 1,0 Гр.

4. Щуренята, народжені від тварин, опроміненних дозою 3,0 Гр.

У кожній групі було 8–9 тварин.

Вміст амінокислот аргініну та гліцину в печінці, нирках,

сироватці крові та у сечі визначали хроматографічним методом на папері та виражали таким чином: у печінці та нирках — у нмоль/г тканини; у крові — у нмоль/мл; у сечі — у мкмоль/добу [17]. Креатин визначали за допомогою набору (BIO-LA TEST виробництва Чехії). Вміст креатину в печінці та нирках виражали у мкмоль на 1 г тканини, у крові — у нмоль на 1 мл крові, у сечі — у мкмоль на добу. Активність ферменту гуанідиноцет-S-аденозилметіонінметилтрансферази визначали за кількістю креатину і виражали в нмоль креатину на 1 г тканини за секунду при 37 °C [10].

Отримані результати піддавали статистичній обробці з використанням комп'ютерних програм [18].

#### Результати дослідження та їх обговорення

Під час проведення дослідів у першу чергу нас цікавило, на якому етапі в метаболізмі креатину виникатимуть порушення і чи залежатимуть вони від дози радіації.

Було виявлено, що в одномісячних щуренят, народжених від тварин, опромінених дозою 0,5 Гр, відбувалася несуттєва зміна вмісту креатину в пе-

чінці, крові та сечі. Концентрація попередників креатину — амінокислот аргініну та гліцину — в досліджуваних тканинах дещо зменшувалася, на відміну від їх вмісту в крові, де відмічалася тенденція до підвищення концентрації аргініну, тимчасом як концентрація гліцину дещо знижувалася порівняно з інтактними щуренятами.

У сечі піддослідних щуренят відмічалися досить стабільні показники екскреції досліджуваних амінокислот.

У тканинах одномісячних щуренят, народжених від тварин, опромінених дозою 1,0 Гр, відбувалися деякі зміни у функціонуванні креатинотворювальної системи. Це стосується насамперед самого креатину, вміст якого зменшувався у печінці, при незначному підвищенні його у крові та сечі, де концентрація зростала лише на 23,8 та 25,1 % відповідно порівняно з інтактною групою.

Концентрації аргініну та гліцину в тканинах даної групи піддослідних тварин вірогідно не відрізнялися від інтактної групи, хоча спостерігалось їх незначне зменшення. Відмічалось деяке зростання їх вмісту в крові та сечі, проте він суттєво не відрізнявся від

показників інтактної групи (таблиця).

Низький вміст креатину в печінці поряд із незначним зменшенням його попередників пов'язаний насамперед із порушенням процесів метилювання у печінці даної групи тварин.

Більш глибоких змін зазнала креатинотвірна система щуренят, народжених від тварин, опромінених дозою 3,0 Гр. Відмічалось різке зниження вмісту креатину в печінці, де концентрація його знижувалася майже у 1,5 разу порівняно з інтактною групою, що пов'язано з порушенням процесів метилювання.

У крові щуренят концентрація креатину вірогідно на 68,9 % перевищувала цей показник у інтактних щуренят, паралельно з цим різко посилювалась екскреція цього метаболіту з сечею, що свідчить про порушення функціональної спроможності тканин фіксувати креатин.

Порівнюючи показники креатинсинтезуючої системи щуренят, народжених від тварин, опромінених дозою 3,0 Гр, з показниками щуренят, народжених від інтактних тварин, слід зазначити, що причиною зменшення вмісту креатину в тканинах може бути як зни-

Таблиця

Вміст креатину, амінокислот та активність ферменту гуанідиноцет-N-метилтрансферази у тканинах щуренят, народжених від опромінених тварин, М±m

Тканина	Показник	Інтактні щуренята	Щуренята, народжені від тварин, опромінених різними дозами		
			0,5 Гр	1,0 Гр	3,0 Гр
Печінка	Креатин	0,487±0,038	0,456±0,035	0,444±0,045	0,346± 0,032*
	Аргінін	10,33±0,86	9,690±0,970	7,987±0,740	6,487±0,544*
	Гліцин	31,61±3,14	34,14±3,57	26,95±2,04	21,65±1,95*
	ГУАМК	0,484±0,037	0,498±0,050	0,420±0,038	0,311±0,027*
Нирки	Аргінін	6,831±0,630	5,912±0,560	5,223±0,500	4,488±0,425*
	Гліцин	29,63±3,12	26,34±3,09	24,67±2,07	17,30±1,55*
Кров	Креатин	48,16±4,05	55,76±5,97	59,63±5,07	81,34±8,12*
	Аргінін	123,2±10,3	127,5±16,9	138,9±13,3	154,7±12,0
	Гліцин	341,4±25,1	343,8±24,7	372,4±25,8	394,8±26,3
Сеча	Креатин	15,32±1,16	16,14±1,19	19,17±1,55	19,93±1,37*
	Аргінін	11,43±0,84	12,41±0,89	13,23±0,92	15,64±1,18*
	Гліцин	29,85±2,04	32,67±2,21	33,12±2,27	37,78±2,38*

Примітка. \* — вірогідні відмінності порівняно з щуренятами, народженими від інтактних тварин.



ження вмісту попередників синтезу креатину — амінокислот аргініну та гліцину, так і порушення процесів метилювання.

Було встановлено, що у печінці щуренят, народжених від тварин, опромінених дозою 3,0 Гр, вміст аргініну та гліцину суттєво знижувався, досягаючи відповідно 62,8 та 68,5 % показників у інтактних щуренят. У нирках досліджуваних щуренят падіння вмісту аргініну та гліцину таке ж значне, як і в печінці. У крові щуренят дещо збільшувалася концентрація аргініну і гліцину, що може бути наслідком порушення проникності амінокислот до клітин або посилення деструкції білка у клітинах нащадків опромінених тварин, через що різко посилювалася екскреція цих амінокислот із сечею.

Під час вивчення у нащадків опромінених тварин активності ферменту гуанідиноцет-N-метилтрансферази, що каталізує реакцію між гуанідиноцетовою кислотою та S-аденозилметіоніном, у результаті чого утворюється креатин, було виявлено значне зниження його активності в печінці, причому ступінь пригнічення активності залежав від дози опромінення.

Низька базальна активність його у печінці, можливо, пов'язана з недостатністю або блокадою гормоночутливої аденілатциклази, що, в свою чергу, призводить до зниження внутрішньоклітинного рівня цАМФ, який стимулює синтез гуанідиноцет-N-метилтрансферази, а також із збільшенням синтезу 3-АМФ, який є структурним аналогом та антагоністом цАМФ і за конкурентним типом пригнічує активність досліджуваного ферменту [19]. Зниження рівня АТФ у тканині, яке відбувається в результаті пошкодження систем окислювального фосфорилування і призводить до зниження синтезу метильного донора — S-аденозилметіоніну, також є

причиною зниження активності гуанідиноцет-N-метилтрансферази [19].

Отже, порушення функціонування креатинутворювальної системи у нащадків опромінених тварин проявляється як у зниженні вмісту амінокислот-попередників у тканинах, так і у порушенні метилювання гуанідиноцету та підвищення екскреції креатину з сечею, що може бути однією з причин зменшення рухливості та фізичної працездатності, яка спостерігається у цих тварин.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Воробцова И. Е. Генетические последствия действия ионизирующих излучений у животных и человека // Мед. радиол. — 1993. — № 8. — С. 31-34.
2. Гибель в онтогенезе потомства первого поколения крыс, облученных в различные сроки до оплодотворения / Г. Ф. Пальга, И. Ю. Нефедов, Н. П. Лепехин и др. // Мед. радиол. и радиац. безопасность. — 1994. — № 4. — С. 26-28.
3. Изменение свойств ДНК животных при хроническом воздействии ионизирующего излучения / Ю. П. Благоев, С. В. Корнилова, В. С. Леонтьев и др. // Докл. АН Украины. — 1993. — № 10. — С. 173-177.
4. Изучение врожденных морфогенетических вариантов у детей / Н. П. Бочков, Т. И. Субботина, В. В. Яковлев и др. // Гигиена и санитария. — 1994. — № 3. — С. 53-55.
5. Биохимические показатели состояния детей из районов радиационного и химического загрязнения / Г. А. Суханова, Т. В. Федотова, А. Э. Сазонов и др. // Клин. лаб. диагн. — 1997. — № 6. — С. 46.
6. Бобильова О. О. Оцінка стану здоров'я дітей в залежності від радіоекологічної ситуації, що склалася внаслідок аварії на ЧАЕС // Укр. радіол. журнал. — 1996. — Т. 4. — Вип. 1. — С. 21-23.
7. Боровкин Э. Б., Баранова Р. М., Фурсова Т. Н. Заболеваемость детей из территорий, загрязненных радионуклидами, хроническими формами патологии // Вопр. курортол., физиотер. и лечеб. физкульт. — 1993. — № 3. — С. 65-66.
8. Брузлова К. М., Трихліб І. В. Стан еритроцитарної ланки гемопоезу у дітей, які зазнали впливу комплексу несприятливих факторів аварії

на ЧАЕС // ПАГ. — 1997. — № 1. — С. 22-24.

9. Кірпенко Т. О., Остапченко Л. І. Вплив іонізуючого опромінення на системи білкового фосфорилування у клітині // Укр. радіол. журнал. — 1999. — Т. 7. — С. 184-187.

10. Кучеренко Н. С. Биологическое метилирование и его модификация в ранний период лучевого поражения. — М.: Высш. школа, 1980. — 432 с.

11. Ярмоненко С. П. Радиобиология человека и животных. — М.: Высш. школа, 1988. — 424 с.

12. Функциональное значение двух путей транспорта энергии в кардиомиоцитах / В. И. Капелько, В. В. Куприянов, Н. А. Новикова и др. // Кардиология. — 1992. — № 32 (4). — С. 71-74.

13. Механизмы приспособления сократительной функции и энергетического метаболизма сердца к условиям хронического дефицита фосфокреатина / В. И. Капелько, В. В. Куприянов, Н. А. Новикова и др. // Физиол. журнал. — 1988. — № 34 (1). — С. 3-11.

14. Капелько В. И. Креатинфосфокиназный путь транспорта энергии в мышечных клетках // Соросовский образовательный журнал. — 2000. — Т. 6, № 11. — С. 123-127.

15. Полонський О. О., Мардашук О. О., Степанов Г. Ф. Радіорезистентність нащадків опромінених тварин // Вісник морської медицини. — 2002. — № 2 (18). — С. 67-69.

16. Западнюк И. П., Западнюк В. И., Захария Е. А. Лабораторные животные. — К.: Вища шк., 1974. — 303 с.

17. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / В. В. Меньшиков, Л. Н. Делекторская, Р. П. Золотницкая и др.; Под ред. В. В. Меньшикова. — М.: Медицина, 1987. — 368 с.

18. Ланач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. — К.: МОРИОН, 2000. — 320 с.

19. Карелин А. А. Цикло-3', 5'-АМФ в регуляции биосинтеза креатина у млекопитающих: цикло-АМФ-опосредуемая гормональная активация гуанидинацетат-N-метилтрансферазы // Вопросы медицинской химии. — 1978. — Т. 24, вып. 4. — С. 435-449.

20. Владимиров В. Г. Биологические эффекты при внешнем воздействии малых доз ионизирующих излучений // Воен.-мед. журнал. — 1989. — № 4. — С. 44-46.

Порушення функціонування креатинтвірної системи в нащадків, народжених від опромінених тварин, виявляється зменшенням концентрації амінокислот-попередників креатину в тканинах, зниженням метилування гуанідин-ацетату та посиленням екскреції креатину із сечею, що може бути однією з причин зменшення рухливості і фізичної працездатності, яка спостерігається в цих тварин.

**Ключові слова:** креатинтвірна система, опромінені тварини, їхні нащадки.

Disturbance of the functioning of the creatine-forming system in the posterity organisms of the irradiated animals is proved with decreasing of the aminoacids-precursors content in the tissues, methylation of guanidine acetate and increasing of the creatine excretion with urine, may be one of the reasons of the decreasing of the movement activity and physical ability, which is obtained for these animals.

**Key words:** creatin-forming system, irradiated animals, posterity.

УДК 616.13.-004.6.-092:577.352. 5

А. Є. Поляков, *д-р мед. наук*, Л. І. Ковальчук, Т. М. Прокопова, *канд. мед. наук*, О. П. Федчук, *канд. фіз.-мат. наук*

## БЮФІЗИЧНІ АСПЕКТИ АБО ЕЛЕКТРИЧНА КОНЦЕПЦІЯ ВАЗОСПАСТИЧНОЇ СТЕНОКАРДІЇ

*Одеський державний медичний університет,  
Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова*

Багаторічна дискусія про роль спазму вінцевих артерій у патогенезі ішемічної хвороби серця сьогодні завершена — вазоспастичну стенокардію відділено як окрему клінічну форму [1].

Феномен вазоспазму описано під час розвитку нестабільної стенокардії [2; 3]. Вважають, що швидке звуження просвіту судини і потрапляння фрагментів тромбу в периферичне русло спричинюють спазми вінцевих артерій, виникнення осередків минущої ішемії та активацію тромбоцитів у зоні порушень. Деякі автори вважають [2], що спазм у ділянці «вразливої» бляшки здатний бути тригером її розриву. На думку інших дослідників [3], скоріше розрив бляшки та пов'язане з ним виділення вазоактивних агентів провокують констрикцію артерії. Підтвердженням останньої точки зору є відсутність ускладнень під час і після ергометрич-

них тестів, які спричинюють спазм судин.

Іншим є патогенез ангиоспастичної стенокардії Принц-метала: не спостерігається руйнації жодної бляшки у великих гілках вінцевих артерій, атеросклеротичні зміни й органічне стенозування можуть бути незначними. Виникнення короточасних спазмів окремих ділянок вінцевих артерій нерідко спостерігається також під час коронарографії [4].

Вельми складними та різноманітними уявляються взаємозв'язки між атеросклеротичним ушкодженням та порушенням тону судин вінцевих артерій. Існує думка, що «системна» дисфункція ендотелію — це початкова стадія атеросклерозу або, принаймні, маркер його наявності в якому-небудь з судинних регіонів [4; 5]. Відомо, що дисфункція ендотелію при гіперхолестеринемії виникає дуже рано, задовго до розвитку клінічних оз-

нак захворювання. При цьому порушується баланс вивільнення ендотелієм вазодилаторних і вазоконстрикторних медіаторів [4; 6]. У пацієнтів з ангиографічно «чистими» судинами, у тому числі за відсутності «ультразвукових» ознак атеросклерозу, у відповідь на ендотеліозалежні стимули в деяких випадках реєструвалася вазоконстрикція [4; 5]. Така реакція судин відзначалася лише у пацієнтів з наявністю хоча б одного фактора ризику атеросклерозу. При ангиографічно незмінних вінцевих артеріях під час гістологічного дослідження можна виявити атеросклеротичні бляшки, що звужують просвіт артерії до 50 % [5]. Отже, вазоспастична стенокардія є стадією в еволюції ішемічної хвороби серця, а наявність початкових проявів атеросклеротичного ушкодження судин — обов'язкова умова появи спастичних реакцій судин.



Нині механізм спазму віцевих артерій розглядають на рівні гіпотез. Найбільш популярна з них вважає вазоспазм наслідком дисбалансу між різними медіаторами, які викликають вазодилатацію або, власне, вазоконстрикцію. Основними вазоконстрикторними агентами є тромбоксан А<sub>2</sub>, ендотелін-1, ангіотензин II [4; 6].

Як ендотелійзалежні фактори релаксації розглядають оксид азоту, простагліцилін, брадикінін, фактор гіперполяризації ендотелію [4; 6]. Таким чином, існуючого наукового рівня у вивченні патогенезу вазоспастичної стенокардії досягнуто завдяки уявленню про роль гуморальних факторів у розвитку вазоспастичних реакцій.

Разом з тим, відомо [7], що ліпіди, які складають значну частину атеросклеротичних елементів, при температурі внутрішнього середовища організму людини перебувають у рідкокристалічному стані, що, в свою чергу, припускає наявність у них електричних властивостей [8; 9]. Проведені нами дослідження свідчать [7; 10], що ліпідні рідкі кристали при атеросклерозі людини мають сегнетоелектричні та п'єзоелектричні властивості.

Метою нашого дослідження було вивчення електрофізичних властивостей препаратів стінок судин людини.

#### Матеріали та методи дослідження

У 33 хворих на атеросклероз чоловіків віком 47–65 років методом вольт-фарадних характеристик (ВФХ) досліджували поверхневу та об'ємну концентрацію активних електрично заряджених центрів препаратів інтимальної оболонки артерій. Також досліджували ліпідний спектр атеросклеротичних уражень. Фрагменти артерій нижніх кінцівок одержували під час хірургічного втручання з приводу облітеру-

ючого атеросклерозу. Вивчали тонкі зрізи стінок судин завтовшки 10 мкм, вміщені між провідними електродами. Їх було виготовлено із накривних стекел із нанесеним прозорим провідним шаром оксиду індію й олова з питомим опором не більше 0,2 Ом·м.

За допомогою цифрового вимірювача індуктивності, ємності та опору типу Е7-8 на частоті 1000 Гц у діапазоні 0–5 В визначали ВФХ, які являють собою залежність електричної ємності зразка від прикладеної напруги. Величину електричного заряду розраховували як тангенс кута  $\alpha$  — нахилу лінійної ділянки графіка залежності ємності зразка від зворотної ділянки поля. Ліпідний спектр препаратів судинної стінки визначали методом тонкошарової хроматографії на пластинках "Silufol" UV-254 фірми "Chemapol". Показники записували на відеоденситометрі «Телехром» (ФРН).

Статистичну обробку отриманих результатів виконували

ли з використанням методів описової статистики з визначенням середніх значень, стандартних відхилень, визначення парного критерію Стьюдента.

#### Результати дослідження та їх обговорення

Криві залежності ємності зразків від напруженості прикладеного поля мають чітку тенденцію наростання до визначеного максимуму, після досягнення якого відбувається зміна нахилу кривих (рис. 1). Точка перегину графіка означає зміну знака і величини електричного заряду при визначеній напруженості електричного поля, яка досягалася при дуже невеликих різницях потенціалів (кілька вольт), прикладених до зразка. Геометрія плоского конденсатора, яка використовувалася в наших експериментах, є найпростішою, що дозволяє прямо зіставити значення вільного заряду пластин (та зв'язаних зарядів приповерхневої частини зразка) із значенням основної величини — вектора поля-

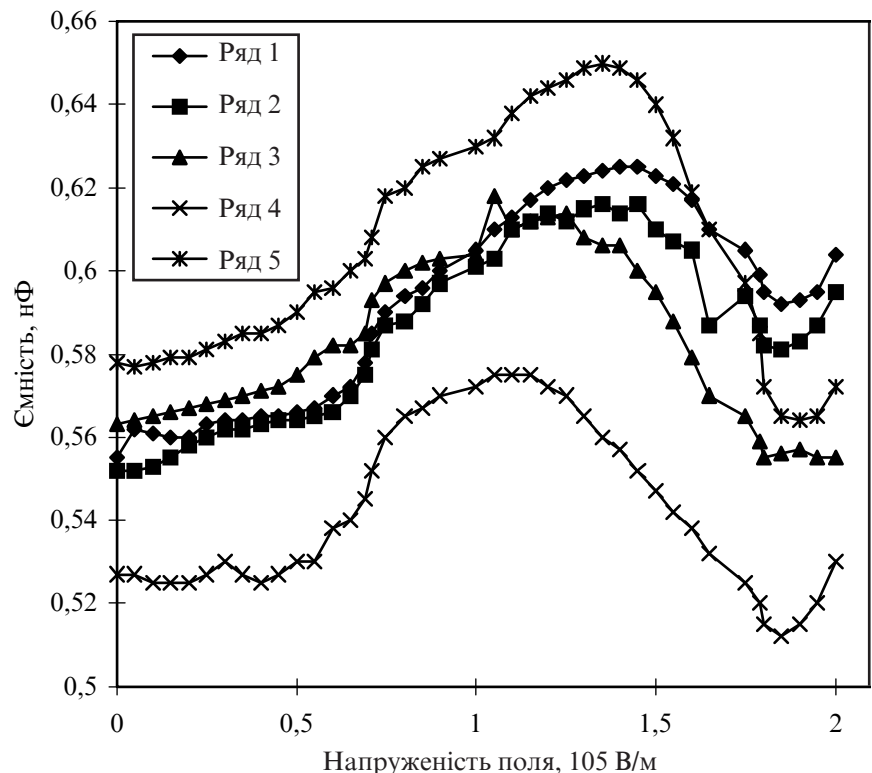


Рис. 1. Вольт-фарадні характеристики зразків із різним частковим вмістом ефірів холестерину у судинній стінці

ризації  $P$ , що використовується у фізиці діелектриків для кількісного опису стану поляризації об'єму діелектрика:

$$Q/S=P,$$

де  $Q$  — заряд приповерхневої ділянки зразка;  $S$  — величина його геометричної поверхні;  $P$  — нормальна складова вектора поляризації, направлена перпендикулярно поверхні зразка.

Здатність діелектриків поляризуватися, тобто створювати під впливом електричного поля електричні диполі, є однією з їх фундаментальних властивостей. Спонтанна поляризація пов'язана зі здатністю діелектрика поляризуватися без впливу зовнішнього поля, у зв'язку з виникненням однорідно поляризованих ділянок (так званих доменів). У разі відсутності зовнішнього поля напрямки дипольних моментів цих ділянок різні. Під час накладання поля відбувається «орієнтація» доменів, і весь діелектрик поляризується. Оскільки кожний домен має великий дипольний момент, то діелектрична проникність сегнетоелектриків звичайно велика.

Відомо [9], що для всіх типів діелектриків справедливе рівняння Клаузіуса — Мосотті, яке має вигляд:

$$\frac{(\Sigma - 1)}{(\Sigma + 2)} = \frac{N}{3} (\alpha_e + \alpha_d),$$

де  $\Sigma$  — відносна діелектрична проникність;  $N$  — концентрація ліпідних молекул;  $\alpha_e + \alpha_d$  — електронна і дипольна поляризованості ліпідної компоненти стінок судин. Стан поляризації звичайно прямо зіставляється з аналітичним виразом взаємозв'язку діелектричної проникності і напруженості прикладеного поля.

На графіках залежності ємності від зворотної напруженості (рис. 2) визначаються ділянки випрямлення. Вони означають сталість величини електричного заряду на пластинах

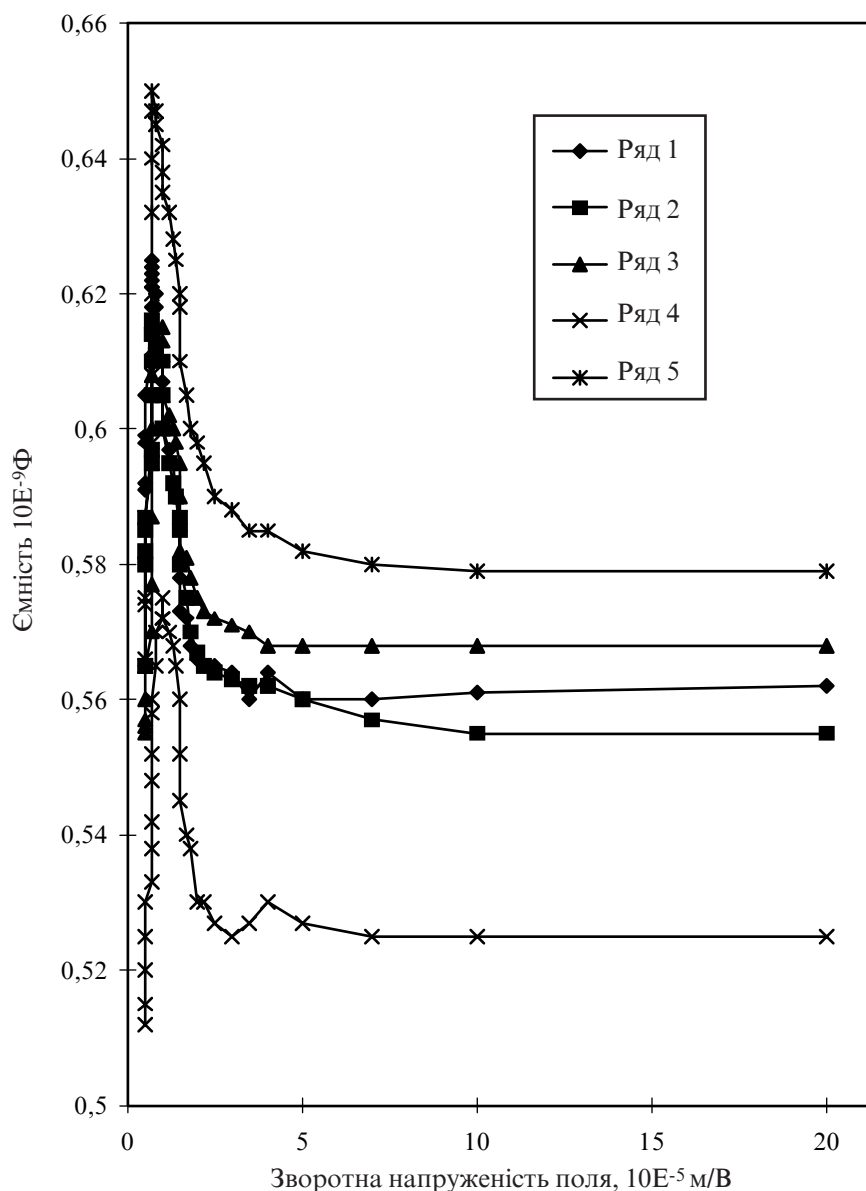


Рис. 2. Залежність ємності зразків від величини зворотної напруженості

конденсатора, на яких як діелектрик розташований досліджуваний зразок. Це впливає з визначення електричної ємності  $C$ :

$$C=Q/V, \quad (1)$$

де  $Q$  — заряд;  $V$  — різниця потенціалів між пластинами конденсатора.

Формула (1) може бути представлена у вигляді, який визначає величину електричного заряду, накопиченого на стінках судини, таким чином:

$$Q=CV. \quad (2)$$

Отже, сталість заряду, зареєстрована в експерименті, свід-

чить про наявність обернено пропорційної залежності ємності зразка від величини прикладеного напруження. Ємність звичайного (лінійного) конденсатора не залежить від величини прикладеного напруження аж до електричного пробою та виходу конденсатора з ладу. Зразки тонкого зрізу стінок артерій, які вивчалися в роботі, можна, у першому наближенні, моделювати за допомогою плоского конденсатора.

Як відомо [9], ємність плоского конденсатора можна подати у вигляді:

$$C=\Sigma \Sigma S / d, \quad (3)$$

де  $\Sigma$  — діелектрична проникність ліпідного шару;  $S$  — площа електродів;  $d$  — відстань між електродами. Як випливає з формули (3), залежність ємності від прикладеного зміщення  $C(V)$  означає, що  $\Sigma = \Sigma(V)$ , через те, що всі інші величини стали в умовах нашого експерименту. Для звичайних, лінійних діелектриків  $\Sigma = \text{Const}$ . Діелектрики, для яких  $\Sigma = \Sigma(V)$   $\delta\Sigma/\delta V=0$ , дістали назву нелінійних діелектриків [9].

Прийнято подавати одержану залежність  $\Sigma \leq \Sigma(V)$  у вигляді функціональної залежності  $\Sigma = \Sigma(E, T)$ , де  $E=V/d$  — напруженість постійного електричного поля між пластинами конденсатора,  $T$  — абсолютна температура. В умовах нашого експерименту  $T = \text{Const}$ , і всі зміни діелектричної проникності можна віднести тільки за рахунок дії постійного електричного поля. Сегнетоелектричні рідкі кристали [8] характеризуються доменною структурою і, внаслідок цього, здатністю до переорієнтації дипольних моментів молекул у постійному електричному полі.

Таким чином, виявлено факт нелінійності електричної ємності ліпідних включень стінок судин людини, уражених атеросклерозом, і кількісно визначено вид її аналітичної залежності від величини прикладеної напруженості. Це дозволяє вважати, що ліпідні рідкокристалічні включення атеросклеротичних уражень артеріальної стінки є нелінійними діелектриками, тобто здатні накопичувати електричний заряд до певного максимуму з наступним виникненням електричного пробоя діелектричного шару.

Якщо розглядати рідкий кристал, який складається з таких молекул, зрозуміло, що без впливу на нього ззовні дипольний момент макроскопічно малого об'єму рідкого кристалу, який містить у собі ве-

лику кількість молекул, дорівнює нулю, бо він складається з суми дипольних моментів окремих молекул.

Дослідження ліотропних рідинних кристалів свідчать, що їх структурні особливості та ступінь упорядкування тісно пов'язані з орієнтуючою дією підкладки та впливом зовнішніх агентів (температури, тиску, електричного і магнітного полів) [7; 8]. Доведено, що 80 % атеросклеротичних бляшок локалізуються в місцях розгалуження судин, викривлень, стенозів, тобто в ділянках з підвищеним гемодинамічним навантаженням. Більше того, в фіброзну бляшку трансформуються передусім такі ліпідні смужки, основою яких є гладком'язові клітини, на відміну від тих, основою яких є скупчення макрофагів, навантажених ліпідними включеннями, під неушкодженим ендотелієм [11]. Результати морфологічних досліджень свідчать, що атеросклеротичні бляшки локалізуються на місці ритмічних структур [11]. Таким чином, ритмічне скорочення та розслаблення судинної стінки спричинює зміну поверхневої площі атеросклеротичної бляшки.

Флексоелектричний ефект (ФЕЕ), описаний для рідкокристалічного стану матерії [9], виникає внаслідок зміни поверхневої густини заряду системи орієнтованих дипольних молекул та пов'язаний з дією стеричних сил, які утримують пучок вкупі. Кількість молекул зберігається, як і їх орієнтація, що веде при вигині поверхні до зміни заряду. З макроскопічної точки зору, розглянутий феномен виявляється як виникнення електричного поля при деформації в шарі рідкого кристалу. Це пов'язано з тим, що при вбудуванні диполів на одній поверхні деформованого кристалу виявляється надмір зарядів одного, а на протилежній поверхні — іншого знаку.

Виникнення та дію флексоелектричного генератора імпульсів можна описати якісно в межах моделі напівсферичного конденсатора за умови, що дипольні моменти молекул рідкокристалічних ліпідів орієнтовані у напрямку, перпендикулярному стінці судини. Під впливом пульсової хвилі напівсферична поверхня бляшки угинається, що веде, внаслідок ФЕЕ, до додаткової зміни електричного заряду на верхній бляшці.

Таким чином, можна припустити, що в стінці судини в умовах життєдіяльності виникає ФЕЕ, який перетворює ліпідні включення судинної стінки на ефективний генератор імпульсів електричного поля, діючий на принципі перетворення енергії руху судинної стінки в різницю потенціалів у рідкокристалічному шарі при атеросклерозі [12].

Відповідно до даних літератури [13], мінімальна величина електричного заряду, достатня для розвитку скорочення гладких м'язів, становить 0,35 Кл/м. Мінімальна розрахункова величина електричного заряду, яка може накопичуватися в ліпідному ядрі атеросклеротичної бляшки, отримана внаслідок нашого експерименту, дорівнює  $0,5 \cdot 10^2$  Кл/м. Отже, можна припустити, що процес поляризації ліпідного ядра атеросклеротичної бляшки відбувається до певної межі, при якій у результаті орієнтаційної самоорганізації дипольних молекул рідкокристалічних ліпідів накопичується електричний заряд, величина якого достатня для скорочення гладком'язової тканини.

Таким чином, пропонується концепція, відповідно до якої розвиток спазму вінцевих артерій при вазоспастичній стенокардії може бути обумовлений електричним впливом на гладком'язові клітини медії. Запропонована нами точка

зору узгоджується з уявленнями про зв'язок вазоспастичної стенокардії та атеросклерозу й не суперечить численним фактам.

### Висновки

1. Застосування методу ВФХ дозволило встановити залежність ємності рідкокристалічних ліпідів артеріальної стінки судин людини від прикладеної напруги у вигляді перерину графіків, що свідчить про змінювання знака та величини заряду під час збільшення напруги прикладеного електричного поля, та кількісно характеризувати стан електричної поляризації.

2. Мінімальна розрахункова величина електричного заряду, отримана внаслідок експерименту, перевищує мінімальну величину, необхідну для розвитку скорочення гладком'язових клітин судинної стінки.

3. Отримані дані дозволяють сформулювати концепцію вазоспастичної стенокардії, засновану на тому, що спазм вінцевих артерій серця, отже, розвиток нападу стенокардії відбувається внаслідок впливу електричного стимулу,

який виникає в результаті конденсації електричного заряду в атеросклеротичній бляшці, яка містить рідкокристалічні ліпіди.

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Класифікації* хвороб органів кровообігу (робочі проекти, рекомендовані об'єднаним пленумом кардіологів та кардіохірургів 6-8 жовтня 1999 р.) // Укр. кардіолог. журнал. — 2000. — № 1. — С. 117-134.

2. *Варианты* нестабильной стенокардии в свете современных представлений о механизмах повреждения эндотелия / Е. Е. Гогин, А. К. Грудзев, И. А. Лазарев и др. // Терапевт. архив. — 1999. — № 4. — С. 21-28.

3. *Острый* коронарный синдром / Е. В. Горбачева, Н. В. Данилова, Г. Г. Шехян и др. // Рос. кардиолог. журнал. — 1999. — № 5. — С. 57-61.

4. *Затейщикова А. А., Затейщиков Д. А.* Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение // Кардиология. — 1998. — № 9. — С. 68-80.

5. *Evidence* that selective endothelial dysfunction may occur in the absence of angiographic or ultrasound atherosclerosis in patients with risk factors for atherosclerosis / K. G. Reddy, R. N. Nair, H. M. Sheehan, J. M. Hodgson // J. Am. Coll. Cardiol. — 1994. — Vol. 23. — P. 833-843.

6. *Лутай М. И., Слободской В. А.* Дисфункция эндотелия при ишемичес-

кой болезни сердца: значение и возможные пути коррекции. Часть 1. Эндотелий — универсальный регулятор функции сердечно-сосудистой системы // Укр. кардіолог. журнал. — 2001. — № 3. — С. 79-83.

7. *Поляков А. Е.* Липиды, атеросклероз и тромбоз. — Одесса: АОЗТ ИРТЭНТТ, 1997. — 207 с.

8. *Kornienko Y. K., Fedchuk O. P., Barnyak E. M.* Orientational self-organization in nematic thin film layer sandwiched between conducting isotropic substrates // Smart materials and structures. — 1998. — Vol. 7. — P. 894-898.

9. *Riley K. F., Hobson M. P., Bence S. J.* Mathematical methods for physics and engineering. — Cambridge: University Press, 2002. — 1232 p.

10. *Ковальчук Л. І.* Стан електричної поляризації рідиннокристалічних ліпідів атеросклеротичних формувань // Одес. мед. журнал. — 2003. — № 3. — С. 38-39.

11. *Жданов В. С., Вихерт А. М., Стерби Н. Г.* Эволюция и патология атеросклероза у человека. — М.: Триада-Х, 2002. — 143 с.

12. *Ковальчук Л. І.* Роль флексо-електричного ефекту в механізмі електричної поляризації рідиннокристалічних ліпідів атеросклеротичних уражень // Вісн. наук. досліджень. — 2003. — № 3. — С. 43-44.

13. *Плонси Р., Барр Р.* Биоэлектричество: количественный подход: Пер. с англ. — М.: Мир, 1991. — 336 с.

УДК 616.13.-004.6.-092:577.352.5

А. Є. Поляков, Л. І. Ковальчук, Т. М. Прокопова, О. П. Федчук

#### БІОФІЗИЧНІ АСПЕКТИ АБО ЕЛЕКТРИЧНА КОНЦЕПЦІЯ ВАЗОСПАСТИЧНОЇ СТЕНОКАРДІЇ

Запропонована концепція вазоспастичної стенокардії, заснована на уявленні про те, що рідкокристалічні ліпіди артеріальної стінки в умовах життєдіяльності організму здатні виявляти електричні властивості, а саме — накопичувати електричний заряд до певного максимуму з наступним розвитком пробою діелектричного шару, що може привести до скорочення гладком'язових клітин судинної стінки.

**Ключові слова:** вазоспастична стенокардія, ліпідні рідкі кристали, електрична поляризація.

UDC 616.13.-004.6.-092:577.352.5

A. Ye. Polyakov, L. I. Kovalchuk, T. M. Prokopova, O. P. Fedchuk

#### BIOPHYSICAL ASPECTS OR ELECTRICAL CONCEPTION OF ANGINA PECTORIS INDUCED BY CORONARY SPASM

It was proposed the conception of angina pectoris induced by coronary spasm, based on the idea that the lipids of human arterial walls under the temperature of the internal habit of organism are found in liquid-crystalline state and demonstrate ferroelectric properties. These lipids can accumulate the fixed electrical charge, which lead to clamp and development of contraction of vascular smooth muscle cells.

**Key words:** angina pectoris, lipid liquid-crystals, electric polarization.



## МОРФОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ІНТЕГРОВАНОСТІ ПОРИСТОГО КЕРАМІЧНОГО ІМПЛАНТАТА З М'ЯЗОВИМИ ТКАНИНАМИ

Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова

### Вступ

Побудова концепції біосумісності — біоінертності, що могла б охоплювати різні рівні взаємодії контактуючих систем, якими є тканини, клітини, інші біоструктури живого тіла та структурно різноманітні тіла небіологічного походження, сьогодні є дуже складною проблемою.

У багатьох літературних джерелах практично відсутній аналіз інформації про функціонування на межі розділу фаз таких систем, як штучний абіотичний матеріал — біологічний об'єкт [1]. До того ж ці системи мають не тільки статичні, а й динамічні складові взаємодії [2].

Для тривалого толерантного контакту живого з абіотичним важливим є питання єдності (інтегрованості) з матеріалом, чому присвячено дуже мало робіт [3]. Зручним абіотичним матеріалом для вивчення цього процесу можуть бути пористі матеріали. Пористість — головний фактор при дослідженні взаємодії живого з абіотичним як у травматології [3], так і в офтальмології (при розробках ендопротезів із керамік, які було обрано завдяки відомій високій хімічній інертності [4]).

У багатьох випадках важливим для застосування ендопротезів із цих матеріалів є з'ясування взаємодії з м'язовими тканинами, що оточують імплантат. У даній роботі пористий керамічний матеріал досліджувався не тільки з ме-

тою можливого використання його для імплантатів, але й як один із кроків до моделювання процесів взаємодії та інтеграції на межі живого з неживим.

Мета роботи — дослідження закономірностей, які відбуваються на межі розділу м'язових тканин із пористого керамічного до та після її модифікації алмазовмісним шаром.

Автори ставили перед собою завдання: вивчити характер закріплення керамічних імплантатів у м'язових тканинах щурів; дослідити стан тканин, які оточують імплантат, у різні післяопераційні терміни; визначити можливість адаптації та ступінь інтегрованості кераміки до й після її модифікації алмазовмісним шаром.

### Матеріали та методи дослідження

В дослідженні брали участь білі щури-самці лінії Вістар віком 4–5 міс (табл. 1). Всі групи тварин утримувалися на стандартному раціоні віварію за умов вільного пересування і доступу до води.

Під час експерименту вивчалися поведінкова реакція, зовнішній стан, післяоперацій-

не поле, визначалися гематологічні показники, проводились макро- та мікроморфологічні дослідження. Забій тварин здійснювали на 3, 7, 14, 21, 30-й день. Імплантати вилучалися разом з оточуючими тканинами. Із них для гістологічного аналізу були виготовлені зрізи, які забарвлювали гематоксиліном і еозином та за ван Гізоном. Морфологічні дослідження у макровигляді велися з оголенням імплантатів. Мікроморфологія вилучених зразків вивчалася за допомогою фотграфічних методів і мікроскопічного аналізу. Мікроскопічний аналіз та мікрофотографування здійснювали за допомогою біологічного мікроскопа МБР-1 та бінокулярного стереомікроскопа Цейс Йена при збільшенні  $\times 50$ ,  $\times 100$ .

Для експерименту використано керамічні матеріали з природною та штучною пористістю до та після модифікації матеріалу алмазовмісним шаром. Експериментальні зразки мали прямокутну форму  $5 \times 10$  мм завтовшки 1 мм. Матеріали дослідження є оригінальними, розробленими авторами даної роботи — науковцями ОНУ ім. І. І. Мечникова.

Таблиця 1

Характеристика експериментальних груп,  $n=5$

Групи	Середня маса тварин у групі, г
1 — еталон (інтактні тварини)	305,0 $\pm$ 35,0
2 — контроль (операція без імплантації)	310,0 $\pm$ 35,0
3 — імплантація керамічного зразка	230,0 $\pm$ 4,5
4 — імплантація модифікованого керамічного зразка	245,0 $\pm$ 5,1



## Результати дослідження та їх обговорення

Щоденна візуальна оцінка реакції епітелію на операційному місці показала, що рана загоювалася на 3-тю–5-ту добу після операції без ознак запальної реакції. За морфологічними ознаками практично не було виявлено дегенеративних змін, пухлин, некрозу м'язової тканини ні у короткочасному, ні у віддаленому післяопераційному періоді.

Спершу досліджувалася морфологічна картина розвитку м'язової тканини та її структур (рис. 1). Експериментально було встановлено, що вже на 3-тю добу на поверхні утворюється тонка плівочка сполучної тканини (див. рис. 1, *a*). При збільшенні ( $\times 100$ ) видно, що вона пронизана тоненькими капілярами, які об'єднуються в пори. Інтегрованість у пористу структуру характеризувалася нами перш за все наскрізним проростанням тканин із повноцінним кровозабезпеченням. Виразний контакт керамічного імплантата з тканиною відбувався у більш від-

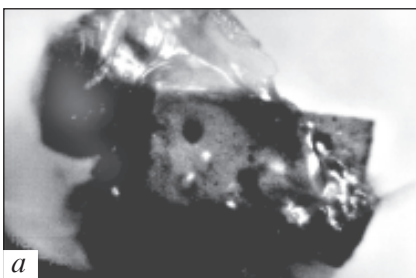
далені терміни. Стабілізація імплантатів у тканинах спостерігалася на 14-ту добу, а на 21-шу–30-ту відбувалося формування капсули з розвитком судинної сітки на поверхні та навколо імплантата. На 30-ту добу немодифікований імплантат був закріплений у тканинах нерухомо, судинна система помітно розвинута, з'явилися великі судини, які мали тенденцію до обгортання імплантата (див. рис. 1, *б, в*). Повна адаптація організму до керамічного імплантата відбувалася на 3-й місяць після операції.

Паралельно велися дослідження лейкоцитарної реакції щурів на пористу кераміку. Для всіх груп тварин (див. табл. 1) було характерним підвищення кількості лейкоцитів у крові протягом першого місяця після операції (рис. 2). За цим показником дослідили реакцію саме на операцію (див. рис. 2, крива В) та на імплантований матеріал (див. рис. 2, крива С) [5]. Дані щодо лейкоцитарної реакції на пористу немодифіковану кераміку (див. рис. 2, крива С) свідчать, що кількість лейкоцитів особливо збіль-

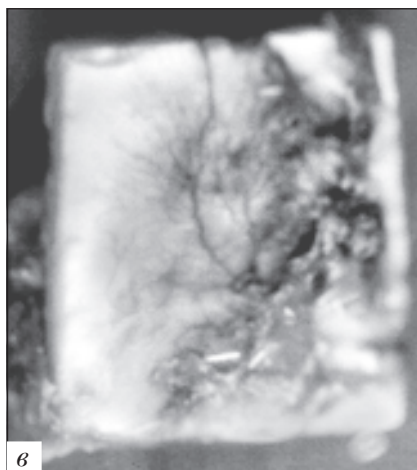
шується в перші післяопераційні терміни. У цей час, згідно з гістологічними даними, спостерігалася сильна запальна реакція з певним клітинним інфільтратом (табл. 2), яка трималася до 14-ї доби.

Лейкоцитарна реакція досягає максимуму на 21-шу добу, після чого починає поступово зменшуватися. За даними, наведеними в табл. 2, вона відповідає середньому ступеню запальної реакції, з наявністю лейкоцитів та плазмоцитів. На 30-ту добу вона майже зникає (з невеликою кількістю клітинного інфільтрату) або взагалі відсутня.

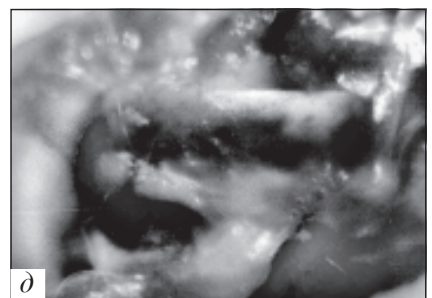
При імплантації зразків із модифікованою поверхнею, (див. рис. 1, *г*) морфологічна картина на 3-тю добу подібна до такої, що спостерігається при імплантації немодифікованої кераміки. Навколо імплантата (на 3-тю добу) формується судинна сітка з дрібних капілярів, у деяких тварин до неї входять товстостінні судини, тобто відбувається проростання тканин судинами і заповнення наскрізних і глухих пор та лакун кровозабезпеченими



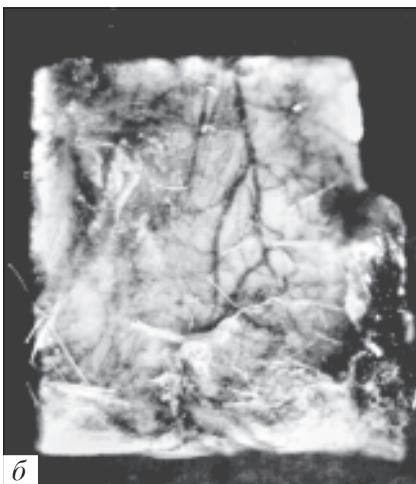
*a*



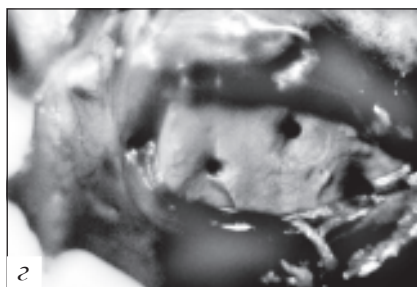
*б*



*г*



*в*



*д*

Рис. 1. Морфологічна картина розвитку живих тканин і структур та їх інтегрованість в пористу кераміку до та після модифікації у різні терміни:

*a* — немодифікована кераміка — 3-тя доба; *б* — немодифікована кераміка — 30-та доба, фронтальна сторона; *в* — немодифікована кераміка — 30-та доба, зворотна сторона; *г* — модифікована кераміка — 3-тя доба; *д* — модифікована кераміка — 30-та доба

## Характеристика гістологічної картини при імплантації кераміки до та після модифікації

Термін, доба	Кераміка	Модифікована кераміка
3-тя	Запальна реакція сильна, спостерігається травматичний некроз. Імплантат оточує плівочка зі сполучної тканини. Запальний клітинний інфільтрат — безклітинний детрит	Запальна реакція середня, невеликий набряк тканин. Імплантат оточує плівочка міжм'язової тканини. Запальний клітинний інфільтрат — лімфоцити, гістіоцити
7-ма	Запальна реакція сильна. Навколо імплантата плівочка зі сполучної тканини. Запальний клітинний інфільтрат — лейкоцити, плазмоцити та гістіоцити	Запальна реакція середня, невеликий набряк тканин. Імплантат оточує грануляційна тканина. Загальний клітинний інфільтрат — лімфоцити, гістіоцити, плазмоцити
14-та	Запальна реакція середня. Починає формуватися тонкостінна капсула. Запальний клітинний інфільтрат — лейкоцити та плазмоцити	Запальна реакція відсутня. Тканини, які оточують імплантат, спокійні
21-ша	Запальна реакція середня, формується капсула зі сполучної тканини. Запальний клітинний інфільтрат — невелика кількість лейкоцитів і плазмоцитів	Запальні процеси відсутні. Тканини спокійні
30-та	Запальна реакція слабка чи відсутня. Тканини спокійні. Завершено формування капсули	Запальні процеси відсутні. Тканини спокійні

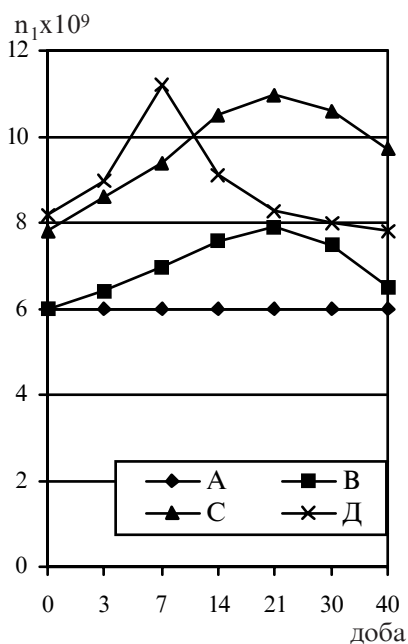


Рис. 2. Зміна кількості лейкоцитів в крові щурів при імплантації кераміки до та після модифікації:

А — інтактні тварини (еталон); В — операція без імплантації (контроль); С — імплантація немодифікованої кераміки; Д — імплантація модифікованої кераміки

тканинами. Повний контакт і стабілізація керамічного модифікованого імплантата відбувалися на 21-шу–30-ту добу. Для імплантатів, модифі-

кованих алмазовмісним шаром, не спостерігалось тенденції до формування сполучнотканинної капсули навколо них. У таких зразках повна адаптація організму до імплантата відбувалася до кінця 1-го місяця після імплантації (див. рис. 1, д), що утричі швидше, ніж у випадку немодифікованих зразків.

За даними лейкоцитарної реакції, на відміну від немодифікованих зразків, максимального значення відповідь на імплантований матеріал досягає на 7-му добу (див. рис. 2, крива Д).

Порівняння гістологічної картини при максимальному значенні інтенсивності лейкоцитарної реакції показує, що хоча запалення можна віднести до середнього ступеня, в обох випадках склад інфільтрату різний. Для модифікованого матеріалу (див. табл. 2) лейкоцитів не спостерігається. Такий етап можна оцінювати як відповідь на чужорідне тіло. Ознак сильної запальної реакції для модифікованої кераміки у всіх групах тварин протягом усього експерименту не спостерігалось.

## Висновки

Завдяки модифікації керамічного матеріалу алмазовмісним шаром забезпечується можливість швидшого розвитку нормальних тканин, проростання їх у пористу структуру кераміки, більш раннє формування кровонаповнення судинної системи. Відбувається швидкий, але функціонально повноцінний процес інтеграції з чужорідним матеріалом.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Курляндский В. Ю. Керамические и цельнолитые протезы. — М.: Медицина, 1978. — 188 с.
2. Грунтовский Г. Х., Дегтярева В. Э., Сак Н. Н. Применение керамики в ортопедии и травматологии // Ортопедия, травматология и протезирование. — 1977. — № 11. — С. 73-77.
3. Корж А. А., Грунтовский Г. Х. Керамопластика в ортопедии и травматологии. — Львов: Світ, 1992. — 210 с.
4. Грунтовский Г. Х., Мальшикина С. В. Перспективы использования биоактивных керамических материалов для костной пластики // Ортопедия, травматология и протезирование. — 1997. — № 3. — С. 35-37.
5. Чирченко А. Ю., Клименкова Н. Т., Прокопчук С. О. Реакция организма на керамичні імплантати різної форми // Вісник Одеського національного університету. — 2001. — Т. 6, № 1. — С. 185-189.

УДК 666.3-7;615-617;621

Н. Т. Кліменкова, А. Ю. Шевченко, Є. О. Прокопчук,  
МОРФОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ІНТЕГРОВАНОСТІ ПОРИСТОГО КЕРАМІЧНОГО ІМПЛАНТАТА З М'ЯЗОВИМИ ТКАНИНАМИ

Обговорюються результати експериментальних досліджень імплантації пористої кераміки до та після її модифікації алмазовмісним шаром.

Встановлено, що завдяки модифікації керамічного матеріалу алмазовмісним шаром процеси адаптації тканин до імплантата і регенерація відбуваються значно швидше. Процес адаптації супроводжується нетривалою запальною реакцією, яка корегує з лейкоцитарною відповіддю організму.

Встановлено значну інтегрованість тканин і судин у пористий керамічний матеріал, що завершується значно швидше при його модифікації. В цьому випадку не спостерігається тенденція формування сполучнотканинної капсули.

**Ключові слова:** кераміка, алмазовмісний шар, імплантация, інтеграція, лейкоцитарна реакція.

UDC 666.3-7;615-617;621

N. T. Klimenkova, A. Yu. Shevchenko, Ye. O. Prokopychuk

MORPHOLOGICAL RESEARCH OF POROUS CERAMIC IMPLANTS INTEGRATION WITH MUSCULAR TISSUES

The results of experimental research of implantation of porous ceramic before and after its modification with diamond-containing layer are discussed.

It was ascertained that due to modification of ceramic materials with diamond-containing layer, the processes of tissues' adaptation to implants and regeneration last for a less time. The adaptation process is accompanied by short-lasting inflammatory reaction that correlates with quickly going leukocyte reaction.

It was ascertained that processes of high-level integration of tissues and blood vessels into the porous ceramic implant finish earlier if the implant is modified with diamond-containing layer. In this case there is no tendency for forming a connective-tissue-capsule.

**Key words:** ceramics, diamond-containing layer, implantation, integration, leukocyte reaction.

УДК 616.36-099-091

И. Н. Моисеев, *д-р мед. наук*, Н. Н. Моисеева, *канд. биол. наук*

## МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПЕЧЕНИ КРЫС, ВЫЗВАННЫЕ ДЕЙСТВИЕМ ДИХЛОРДИФЕНИЛЭТИЛЕНА

*Одесский государственный медицинский университет*

Научно-техническая деятельность человека привела к насыщению биосферы различными химическими веществами, которые находятся в воздушной среде и могут поступать в организм с водой и пищей [1–3]. Некоторые из них, например хлорированные бифенилы, являются индукторами микросомальных оксигеназ. В процессе гидроксирования ксенобиотиков, в том числе и самих индукторов, происходит генерация свободных радикалов, повреждающих мембранные структуры клетки и макромолекулы генома [4].

Ранее нами было показано влияние экотоксиканта дихлордифенилэтилена (ДДЭ) — представителя полихлорированных ароматических углеводородов на митотический

режим гепатоцитов [5]. Целью настоящей работы явилось исследование токсических эффектов ДДЭ на структуру клеток печени и активность компенсаторно-восстановительных процессов в них.

### Материалы и методы исследования

Исследования проведены на 10 самцах белых крыс массой (200±20) г, разделенных на 2 группы по 5 голов. Подопытным крысам в течение 2 дней с интервалом в 24 ч вводили внутривенно ДДЭ в персиковом масле из расчета 10 мг/кг массы тела. Животным контрольной группы вводили персиковое масло по 0,2 мл по той же схеме. После завершения эксперимента печень животных контрольной и опытной групп фиксировали

по Карнуа, заливали в парафин и готовили срезы толщиной 6–8 мкм. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизону [6], гликоген выявляли по Мак-Манусу с обработкой амилазой, нуклеиновые кислоты — по Эйнарсону [7]. Состояние гепатоцитов изучали методами количественного морфометрического анализа [8]. Измерения проводили с помощью окулярной морфометрической сетки при увеличении микроскопа 90×20. Определяли среднюю площадь гепатоцитов, их ядер, все величины выражали в условных единицах. Вычисляли также величину ядерно-цитоплазматического индекса (Я/Ц). Подсчитывали количество нормальных и дегенерирующих гепатоцитов (НГ и ДГ) на те-



стовой площади препарата с последующим вычислением коэффициента восстановления паренхимы печени НГ/ДГ [9]. Указанный коэффициент учитывает динамику нормализации и деструкции гепатоцитов и достаточно полно отражает состояние паренхимы печени. О пролиферации гепатоцитов судили по величине митотического индекса (МИ) и количеству НГ. Определяли также численность двуядерных гепатоцитов и выражали ее, как и величину МИ, в промилле.

### Результаты исследования и их обсуждение

Печень крыс контрольной группы имеет нормальный вид и строение. Структура печеночных долек, образующих их пластинок и гепатоцитов не изменена. У животных опытной группы строение долек печени в целом соответствует таковому у крыс контрольной группы, четко обозначается и рисунок печеночных пластинок. Гепатоциты характеризуются полиморфизмом и выраженными морфологическими сдвигами. Ядра также полиморфны. Хроматин в них образует крупноглыбчатые скопления, ядрышки приобретают атипичную кольцевидную фор-

му с просветлением внутри. Цитоплазма окрашивается менее базофильно, чем в клетках крыс контрольной группы. Гликоген распределен неоднотипно. Так, наряду с полярным его распределением, характерным для большинства гепатоцитов, в некоторых дольках он имеет вид мелких зерен, равномерно заполняющих всю область цитоплазмы гепатоцитов. В отдельных же случаях наблюдаются скопления его в виде комков различной формы и величины, что, вероятно, обусловлено грубыми изменениями структурных компонентов цитоплазмы гепатоцитов. РНК характеризуется неравномерным распределением по цитоплазме. Часть клеток подвергается дегенеративным изменениям в виде гидропической дистрофии (рис. 1). В них видны крупные и мелкие вакуоли, четко просматривается грубая зернистость. В гибнущих гепатоцитах наблюдается резкое уменьшение РНК и гликогена, а также выраженная вакуолизация цитоплазмы. Существенные изменения претерпевают и ядра. Хроматин в них сливается в грубые бесформенные комки, располагающиеся вблизи ядерной оболочки. Ядрышки увеличиваются в размерах. В дальней-

шем такие ядра подвергаются пикнозу или лизируются (рис. 2). В некоторых печеночных дольках обнаруживаются мелкие очажки деструкции печеночных клеток численностью от 2 до 5, расположенные интрадольбулярно. В периферических зонах долек названные изменения выражены слабо. В портальных трактах отмечается умеренно выраженная лейкоцитарно-гистиоцитарная инфильтрация.

В результате морфометрического анализа печени подопытных животных установлено, что соотношение нормальных и дегенерирующих гепатоцитов на заданной тест-площади было 64 и 36 %, в то время как у крыс контрольной группы — 88 и 12 % соответственно. Коэффициент нормализации паренхимы печени был намного меньше, чем у контрольных животных (24 % от уровня контроля) (табл. 1). Митотический индекс гепатоцитов был в 1,66 раза больше соответствующей величины его у контрольных крыс. При этом часть гепатоцитов делилась атипично. Такие клетки выделялись и некоторыми структурными сдвигами: выраженным набуханием цитоплазмы, появлением зернистости с грубым рисунком, не-

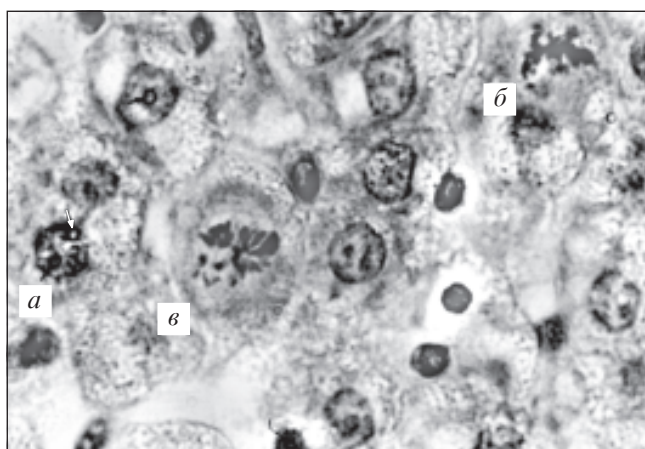


Рис. 1. Гидропическая дистрофия гепатоцитов, атипичные митозы в печени крысы подопытной группы: а — ядрышки кольцевидной формы, б — трехгрупповая метафаза, в — отставание и фрагментация хромосом в метафазе. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 90×10

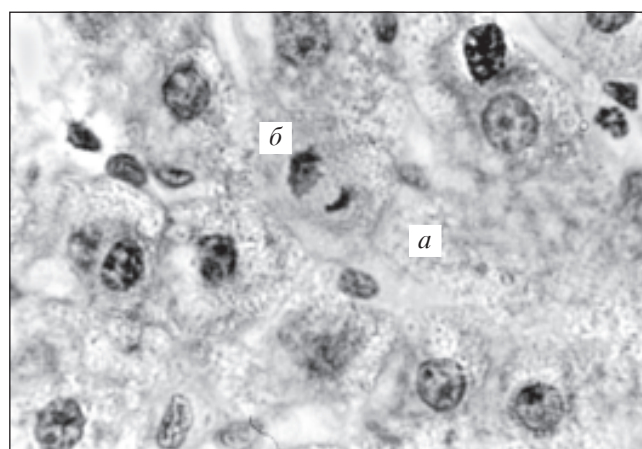


Рис. 2. Деструктивные изменения гепатоцитов крысы подопытной группы: а — лизис ядра, б — асимметричный митоз. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 90×10

Показатели морфометрического анализа паренхимы печени крыс контрольной и подопытной групп

Условия эксперимента	Количество НГ, %	Количество ДГ, %	Показатель НГ/ДГ, усл. ед.	МИ, %	Количество двуядерных гепатоцитов, %
Крысы контрольной группы	88,2	11,8	7,33	0,44±0,06	60,2±3,8
Крысы, получавшие ДДЭ	64	36	1,78	0,73±0,08 P<0,01	46,4±2,3 P<0,01

однородностью цитоплазмы по содержанию РНК. Средняя численность двуядерных гепатоцитов уменьшилась на 23 %. Средние размеры ядер и цитоплазмы гепатоцитов стали меньше (77 и 93 % соответственно) от уровня таковых у крыс контрольной группы, что привело к уменьшению размеров гепатоцитов в целом. Величина Я/Ц индекса не превышала 82 % от уровня контроля (табл. 2). Определенные изменения претерпели и клетки эндотелия синусоидов. Они набухали, увеличивались в размерах, иногда выходили в просвет капилляров. Изредка в них появлялись фигуры митотического деления.

Проведенные нами исследования показали, что под действием ДДЭ в тканях печени возникают дегенеративно-деструктивные изменения. В цитоплазме гепатоцитов отмечается перераспределение РНК и гликогена, уменьшение их содержания вплоть до полного исчезновения из клеток. Указанные гистохимические сдвиги наводят на мысль о том, что в клетках могут возникать ограничения возможности генерировать энергию и поддерживать рабочий уровень внутриклеточных восстановительных процессов. В гепатоцитах развивается гидропическая дистрофия, сопряженная с деструкцией белков и липопротеидных комплексов [10], расстройство водно-электролитного обмена. В результате в печени возникают мелкоочаговые некрозы. В перипортальных зонах морфологичес-

Средняя площадь гепатоцитов и их структурных компонентов, усл. ед.

Структурные компоненты клетки	Животные контрольной группы, 100 %	Животные подопытной группы
Цитоплазма	24,64±1,20	23,02±1,20 P>0,05
Ядро	6,56±0,29	5,08±0,25 P<0,001
Величина Я/Ц индекса	0,27	0,22

кие изменения были менее выражены, что, по всей видимости, обусловлено благоприятными условиями микроциркуляции в них [11]. Установлено также, что у подопытных животных уменьшились средние размеры гепатоцитов и их ядер — признаки, свидетельствующие о нарушении функциональной активности клеток. Указанные цитологические сдвиги хорошо согласуются с изменениями содержания цитоплазматической РНК и появлением ядрышек кольцевидной формы. Последние, согласно существующим представлениям, относятся к числу наименее активных [12]. Перечисленные изменения альтернативного характера сопровождались и компенсаторно-восстановительными процессами. Регенерация печени, как известно, может протекать путем пролиферации и (или) гипертрофии клеток [13]. В наших исследованиях признаков гипертрофии гепатоцитов не наблюдалось. Напротив, средние размеры клеток и их ядер стали меньше. Отмечалось также снижение численности двуядерных клеток, отличающихся, как и гипертрофированные гепатоциты, повышенной функ-

циональной активностью [13]. Таким образом, выявлено, что компенсаторно-восстановительные процессы в печени подопытных крыс осуществлялись главным образом путем митотического деления гепатоцитов. Вместе с тем, повышение величины митотического индекса не сопровождалось увеличением численности нормальных гепатоцитов, напротив, их количество сократилось. Этот факт дает веские основания считать, что восполнение убыли гепатоцитов в печени крыс опытной группы невозможно без включения дополнительных механизмов в процесс репаративной регенерации.

### Выводы

1. При введении ДДЭ в клетках печени крыс развиваются признаки гидропической дистрофии, приводящие к деструкции части гепатоцитов.

2. Компенсаторно-восстановительные процессы в печени в условиях действия ДДЭ осуществляются исключительно путем митотического деления гепатоцитов.

3. Уменьшение численности нормальных гепатоцитов вопреки росту величины митоти-



ческого индекса свидетельствует о неэффективности компенсаторных механизмов и превалировании альтерации клеток паренхимы печени.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бариляк І. Р., Фролов В. М., Писський Л. Л. Цитогенетичні та імунні показники у робітників коксохімічних та металургійних підприємств та їх корекція // Цитология и генетика. — 1995. — № 4. — С. 26-31.
2. Костенко С. А., Буштова Е. Г., Глазко Т. Т. Видоспецифичность дестабилизации кариотипа в условиях радионуклидного загрязнения (ЧАЭС) у полевок // Там же. — 2001. — № 2. — С. 11-18.
3. Довгалоук А. И., Калиняк Т. Б., Блюм Я. Б. Оценка фито- и цитотоксической активности соединений тяжелых металлов и алюминия с помощью

корней апикальной меристемы лука // Там же. — № 1. — С. 3-9.

4. Voskresensky O. N., Voskresenskaya E. B. Problem of pharmacovigilance: the significance of xenobiotics structure — activity relationships // Фармакологічний вісник. — 1997. — № 5. — С. 36-41.

5. Влияние фенобарбитала и полихлорбиофенилов на активность ферментов, сопряженных с регуляцией апоптоза, митотический режим и фрагментацию ДНК клеток печени крыс / И. Н. Моисеев, О. Н. Воскресенский, В. В. Сумбаев и др. // Достижения биологии та медицини. — 2003. — № 2. — С. 48-53.

6. Меркулов Г. А. Курс патогистологической техники. — Л., 1969. — 423 с.

7. Лунна Х. Основы гистохимии. — М., 1980. — 343 с.

8. Автандилов Г. Г. Медицинская морфометрия. — М.: Медицина, 1990. — 384 с.

9. Солопаева И. М. Хорионический гонадотропин как стимулятор регенерации печени и перспективы его использования // Сб. науч. тр. «Регенерация, адаптация, гомеостаз». — Горький, 1990. — С. 14-21.

10. Логинов А. С., Аруин Л. И. Клиническая морфология печени. — М.: Медицина, 1985. — 240 с.

11. Rappoport A. M. Physioanatomical basis of toxic liver injury — In Toxic injury of the liver / Ed. E. Farber, M. M. Fischer, M. Dekker. — New York, 1979. — P. 1-58.

12. Челидзе П. В., Зацетина О. В. Морфофункциональная классификация ядрышек // Успехи современной биологии. — 1988. — № 2. — С. 252-267.

13. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций: Руководство (АМН СССР) / Под ред. Д. С. Саркисова. — М.: Медицина, 1987. — 480 с.

УДК 616.36-099-091

И. Н. Моисеев, Н. Н. Моисеева

#### МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПЕЧЕНИ КРЫС, ВЫЗВАННЫЕ ДЕЙСТВИЕМ ДИХЛОРДИФЕНИЛЭТИЛЕНА

Проведены морфогистохимические исследования печени крыс после введения ДДЭ. Установлено, что в клетках печени развиваются признаки гидropической дистрофии, приводящие к деструкции и гибели части гепатоцитов. Одним из токсических эффектов ДДЭ явилось повреждение генетического аппарата клетки и, как следствие, образование атипичных форм митозов. Компенсаторно-восстановительные процессы в печени были недостаточно активны и осуществлялись исключительно путем митотической пролиферации гепатоцитов.

**Ключевые слова:** гепатоциты, патологические митозы, печень, пролиферация гепатоцитов, дистрофия.

UDC 616.36-099-091

I. N. Moiseev, N. N. Moiseeva

#### MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE RATS' LIVER UNDER THE ACTION OF DICHLORDIPHENYLETHYLEN

Morphohistochemical researches of the rats' liver after DDE introduction are carried out. It was established, that in liver cells hydropic dystrophias resulting in destructions and losses of a part of hepatocytes develop. One of the toxic effects of DDE was the cell's genetic apparatus damage and, as a results, the atypical mitosis forms formation. The compensative-reparative processes in the liver were sufficiently active and they were carried out exclusively by the way of hepatocytes mitotic proliferation.

**Key words:** hepatocytes, pathological mitoses, liver, proliferation of hepatocytes, dystrophia.

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 682.26:615.244.07

Ф. П. Ткаченко<sup>1</sup>, канд. біол. наук, доц., І. М. Шевченко<sup>2</sup>, Ю. С. Назарчук<sup>1</sup>

## ГЕПАТОПРОТЕКТОРНІ ВЛАСТИВОСТІ ЛІПІДІВ МОРСЬКИХ ВОДОРОСТЕЙ

<sup>1</sup>Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова

<sup>2</sup>Одеський державний медичний університет

Пошук ефективних засобів лікування токсичних ушкоджень печінки є актуальним завданням. Відомо, що ксенобіотики, які надходять в організм, підсилюють вільнорадикальні процеси і, відповідно, перекисне окиснення ліпідів мембран. Знешкоджувальну функцію стосовно токсикантів виконує печінка. Порушення мембранних структур гепатоцитів печінки спричинює її патологічні зміни [1]. З урахуванням цього, виникає необхідність пошуку фармакологічних засобів, коригуючих біохімічні процеси у клітинах печінки.

До групи препаратів, які відновлюють цілісність мембран гепатоцитів і підсилюють резистентність клітин печінки до дії пошкоджуючих факторів, належать такі, до складу яких входять жирні ненасичені кислоти і фосfolіпіди [2]. Можливість широкого використання ліпідної терапії печінки в клініці обмежена наявністю незначної кількості препаратів, переважно зарубіжного виробництва, наприклад есенціале.

Природною сировиною, яка містить значну кількість різноманітних ліпідів, можуть слугувати водорості — перспективні джерела гепатопротекторів і антиоксидантів, здатні нормалізувати функціональний стан печінки [3].

Метою даної роботи було вивчення гепатопротекторних властивостей екстрактів водоростевих ліпідів і їх порівняння з клінічним препаратом есенціале.

### Матеріали та методи дослідження

Із водоростей *Ceramium rubrum* (Huds.) Ag., *Enteromorpha intestinalis* (L.) Link. і *Cystoseira barbata* Good. et Wood. отримували сумарні екстракти ліпідів [4]. Ліпідні водоростей розчиняли в оливковій олії з розрахунку 5 мг ліпідів у 500 мг олії. Препарат вводили лабораторним тваринам (щурі лінії Вістар, віком 3–4 міс, масою 200–250 г) щодня протягом 7 днів внутрішньочеревинно дозою 25 мг/кг. Потім щурів декапітували і досліджували їхню кров.

Ефективність екстрактів оцінювали при порівнянні параметрів крові дослідної і контрольної груп тварин: 1 — інтактні; 2 — яким вводили оливкову олію; 3 — яким вводили гепатопротектор есенціале.

За стандартними методиками в крові визначали такі показники: активність АлТ (аланінамінотрансферази), АсТ (аспартатамінотрансферази), ГГТ (γ-глутамілтранспептидази), ЛФ (лужної фосфатази), α-амілази [5], концентрацію бі-

лірубіну, β-ліпопротеїдів [6], білка, сечовини і глюкози [5]. Отримані результати представлені середньоарифметичними значеннями та їх стандартними похибками і опрацьовані статистично за t-критерієм Стьюдента при P<0,05 і P<0,01 [7].

### Результати дослідження та їх обговорення

Провідною ланкою патогенезу гепатиту є синдром цитолізу, який виникає в процесі перекисного окиснення ліпідів, що входять до складу біологічних мембран [2].

В результаті цитолізу гепатоцитів підвищується активність таких ферментів як АсТ, АлТ і ГГТ. Вони проявляють значну каталітичну активність і широко розповсюджені в різних органах і тканинах, у тому числі і в печінці [5].

Нами встановлено, що введення препарату есенціале, водоростевих ліпідів і оливкової олії знижувало активність даних ферментів (табл. 1).

Так, есенціале зменшувало активність АсТ на 30 % (P<0,05), а ліпідні екстракти із водоростей знижували цей показник на 58 (*C. rubrum*, P<0,01), 28 (*E. intestinalis*, P<0,05) і 14 % (*C. barbata*). Введення есенціале й оливкової олії обумовило зменшення активності АлТ на 17 і 20 % відповідно (P<0,05), а

Таблиця 1

**Вплив екстрактів ліпідів водоростей  
на активність ферментів крові лабораторних щурів, М±m**

Умови досліджу	АсТ, нмоль/с-л	АлТ, нмоль/с-л	ГГТ, мккат/л
Інтактні тварини	369,63±16,57	139,86±4,08	1,71±0,03
Тварини, яким ін'єктували:			
Есенціале	259,74±15,98*	115,88±3,34*	1,03±0,02*
Оливкова олія	335,66±14,24	111,89±4,56*	1,48±0,03*,**
Ліпіди <i>Ceramium rubrum</i>	155,84±11,79*,**	95,90 ± 3,34*,**	1,50 ± 0,02*,**
Ліпіди <i>Enteromorpha intestinalis</i>	267,75±7,79*	115,88±5,21	1,48±0,02*,**
Ліпіди <i>Cystoseira barbata</i>	319,68±12,24	109,89±2,88*	1,47±0,03*,**

*Примітка.* Тут і в табл. 2, 3: \* — відмінності вірогідні порівняно з інтактними тваринами, P<0,05; \*\* — відмінності вірогідні порівняно з тваринами, яким вводили есенціале, P<0,05.

водоростевих ліпідних екстрактів — на 31 (*C. rubrum*, P<0,01), 17 (*E. intestinalis*) і 21 % (*C. barbata*, P<0,05). Зниження активності ГГТ під впливом есенціале і оливкової олії становили 40 (P<0,01) і 13 % відповідно, а водоростевих ліпідів — 12–14 % (P<0,05). Як відомо [8], цитоліз супроводжується підвищенням проникності субклітинних структур і виходом у кров печінкових ферментів (АлТ, АсТ, ГГТ і ЛФ). Слід зазначити, що всі тестовані нами ліпидовмісні препарати виявили мембраностабілізуючу функцію, але все ж ефективнішими виявилися ліпідні екстракти із *C. rubrum* і *E. intestinalis*.

Відомо, що клітини печінки беруть участь у синтезі як власних внутрішньоклітинних

білків, так і білків плазми крові. В процесі білкового обміну постійно утворюється продукт метаболізму — сечовина [8]. Уведення в інтактний організм есенціале і екстрактів водоростей призвело до зменшення концентрації білка в плазмі (табл. 2).

Найбільшу гіпопротеїнемію викликало введення есенціале (концентрація білка зменшилася на 21 %) і оливкової олії (зменшення даного показника на 14 %) (P<0,01). У тварин, які отримували ліпідний екстракт із *C. rubrum*, концентрація білка в крові зменшилася на 3 %, із *E. intestinalis* — збільшилася на 3 %, а із *C. barbata* — зменшилася на 11 % (P<0,01). Причому, якщо вплив водоростевих екстрактів спричинив зміну показника в межах норми,

то зниження протеосинтетичної функції печінки при уведенні есенціале, можливо, стало наслідком деякої інтоксикації організму тварин. Оцінка сечоутворювальної функції печінки довела (див. табл. 2), що концентрація сечовини в плазмі крові зменшилася у 1,7 разу під впливом екстрактів із *C. rubrum* та *C. barbata* і в 1,5 разу — при ін'єкції ліпідів із *E. intestinalis* і оливкової олії (P<0,01). Для есенціале даний показник зменшувався в 1,1 разу. Це вказує саме на пригнічення протеосинтетичної функції печінки, а не на посилення протеолізу.

З отриманих результатів можна зробити висновок, що при введенні екстрактів ліпідів водоростей нормалізувалася концентрація білка у плазмі крові, а також сечоутворювальна функція печінки.

Важливим показником функціонального стану печінки є синдром холестази, на наявність якого вказує підвищений рівень холестерину, β-ліпопротеїдів і висока активність ЛФ. На зміну функціонального стану печінки також впливає порушення пігментного обміну — збільшення вмісту загального білірубину і його непрямої фракції. Холестаз — це дефект утворення жовчних кислот із холестерину в гепатоцитах і затримка виділення жовчних солей [8]. Оцінка цього синдрому проводилася за трьома показниками: вмістом загального біліру-

Таблиця 2

**Вплив екстрактів ліпідів водоростей на вміст загального білка,  
сечовини і білірубину, а також на активність лужної фосфатази у крові лабораторних щурів, М±m**

Умови досліджу	Загальний білок, г/л	Сечовина, ммоль/л	Білірубін, мкмоль/л	ЛФ, нмоль/с-л
Інтактні тварини	79,50±0,92	13,13±0,36	10,32±0,18	470,00±14,14
Тварини, яким ін'єктували:				
Есенціале	62,80±0,83*	11,84±0,10	9,94±0,11*	374,00±7,43*
Оливкова олія	68,60±0,52*,**	8,88±0,25*,**	11,18±0,10**	526,00±9,86**
Ліпіди <i>Ceramium rubrum</i>	77,20±0,38**	7,84±0,21*,**	8,72±0,27*,**	366,00±10,35*
Ліпіди <i>Enteromorpha intestinalis</i>	81,60±0,64**	8,70±0,05*,**	8,24±0,27*,**	272,00±9,94*,**
Ліпіди <i>Cystoseira barbata</i>	70,00±0,54**	7,83±0,21*,**	10,64±0,18	420,00±1,21

Таблиця 3

**Вплив екстрактів ліпідів водоростей на активність  $\alpha$ -амілази і зміну концентрації глюкози і  $\beta$ -ліпопротеїдів у крові лабораторних щурів,  $M \pm m$**

Умови досліджу	$\alpha$ -амілаза, г/л/хв	Глюкоза, ммоль/л	$\beta$ -ліпопротеїди, од.
Інтактні тварини	163,25 $\pm$ 0,24	2,95 $\pm$ 0,10	4,75 $\pm$ 0,07
Тварини, яким ін'єктували:			
Есенціале	158,80 $\pm$ 0,17*	1,76 $\pm$ 0,13*	1,80 $\pm$ 0,05*
Оливкова олія	165,40 $\pm$ 0,23*,**	1,02 $\pm$ 0,05*	2,90 $\pm$ 0,08*,**
Ліпіди <i>Ceramium rubrum</i>	171,80 $\pm$ 0,17*,**	4,90 $\pm$ 0,23*,**	4,30 $\pm$ 0,05*,**
Ліпіди <i>Enteromorpha intestinalis</i>	162,40 $\pm$ 0,30**	3,76 $\pm$ 0,30**	3,70 $\pm$ 0,05*,**
Ліпіди <i>Cystoseira barbata</i>	165,50 $\pm$ 0,43*,**	3,30 $\pm$ 0,11**	4,38 $\pm$ 0,06*,**

біну, активністю ЛФ (див. табл. 2) і вмістом  $\beta$ -ліпопротеїдів (табл. 3).

Проведений аналіз довів, що активність ЛФ зменшилася в усіх варіантах, за винятком оливкової олії (недостовірне збільшення на 12 %). Для есенціале цей показник був меншим на 20 % ( $P < 0,05$ ), а для екстрактів із *C. rubrum*, *E. intestinalis* і *C. barbata* — на 22 ( $P < 0,05$ ), 42 ( $P < 0,01$ ) і 11 % відповідно. Концентрація білірубину збільшувалася за введення оливкової олії на 8 % і екстракту із *C. barbata* — на 3 %. Ін'єкції есенціале зменшували вміст білірубину на 4 %, а ліпіди із *C. rubrum* і *E. intestinalis* — на 15 і 20 % відповідно ( $P < 0,05$ ). Отже, розвитку синдрому холестази не відбувається.

Клітини печінки здійснюють синтетичні реакції, пов'язані з утворенням жирних кислот, їх накопиченням і виділенням тригліцеридів у зовнішнє середовище у вигляді ліпопротеїдних комплексів. Природні компоненти плазми крові, які беруть участь у жировому обміні організму, подані саме ліпопротеїдними комплексами — субстратами метаболічних систем печінки [8].

У нашій роботі ми оцінювали рівень вмісту  $\beta$ -ліпопротеїдів, оскільки вони склада-

ють до 74 % ліпопротеїдів і є основними переносниками холестерину в плазмі крові, а також одним із критеріїв синдрому холестази (при підвищенні їх концентрації понад норму). Уведення всіх препаратів викликало зменшення вмісту  $\beta$ -ліпопротеїдів (див. табл. 3). Есенціале і оливкова олія викликали зменшення цього показника в плазмі крові, відповідно на 62 і 39 % (при  $P < 0,01$ ), а водоростеві ліпіди із *C. rubrum*, *E. intestinalis* і *C. barbata* — на 9 ( $P < 0,05$ ), 22 ( $P < 0,01$ ) і 8 % ( $P < 0,05$ ) відповідно. Це свідчить про незначну наявність токсичних компонентів у екстрактах, на відміну від есенціале і оливкової олії, під впливом яких спостерігалось значне зниження вмісту  $\beta$ -ліпопротеїдів аж до рівня прояву токсичних дистрофій печінки.

Важливою функцією печінки є її участь у вуглеводному обміні. Критеріями оцінки рівня вуглеводного обміну є показники концентрації глюкози й активності  $\alpha$ -амілази. Зміни активності  $\alpha$ -амілази були незначними (див. табл. 3): від збільшення на 5 % ( $P < 0,01$ ) (під впливом екстракту із *C. rubrum*) до зменшення на 3 % ( $P < 0,01$ ) (під дією есенціале). Визначення концентрації глюкози показало (див. табл. 3), що за введення есенціале і

оливкової олії цей показник зменшувався на 40 і 65 % (при  $P < 0,01$ ) відповідно, а при введенні екстрактів ліпідів із *C. rubrum*, *E. intestinalis* і *C. barbata* — достовірно збільшувався на 66 ( $P < 0,01$ ) і на 27 та 12 % (різниця недостовірна) відповідно. Це свідчить, що екстракт із *C. rubrum* найефективніше нормалізує вуглеводний обмін печінки, найімовірніше за рахунок активації глюконеогенезу, оскільки найбільшою мірою наблизив концентрацію глюкози в плазмі крові до норми [2].

Таким чином, ліпіди чорноморських водоростей-макрофітів виявляють високу біологічну активність і сприяють нормалізації функціонального стану печінки. За деякими параметрами вони виявились ефективнішими за відомий препарат есенціале. Найкращі гепатопротекторні властивості виявив препарат із *C. rubrum*. Можливо, подібний ефект можна пояснити тим, що червоні водорості мають досить високий рівень поліненасичених жирних кислот з 20 атомами вуглецю (арахідоною і ейкозопентаєною кислотами) та фосfolіпідів, серед яких переважає фосфатидилхолін (58,5–77,8 %), що відрізняє їх від бурих та зелених водоростей [9]. Дані компоненти ліпідних екстрактів водоростей відіграють важливу роль у відновленні враженої печінки, в якій, наприклад, рівень фосфатидилхоліну зменшується на 50–55 %, а у мембранах гепатоцитів знижується вміст арахідонової, декозагексаєнової, а також ліноленої і альфаліноленої кислот [10]. Отже, створення гепатопротекторних препаратів на основі ліпідів водоростей є актуальним завданням. Необхідні їх подальше вивчення і апробація.

### Висновки

1. Ін'єкції щурам екстрактів ліпідів із *Ceramium rubrum*, *Enteromorpha intestinalis* і *Cys-*



*toseira barbata* не провокують розвитку запального процесу, допомагають нормалізувати білковий, вуглеводневий і ліпідний обміни, виявляють гіпобілірубінемічний ефект, корегують активність печінкових ферментів.

2. Ліпідні препарати водоростей краще нормалізують функціональний стан печінки, ніж стандартний гепатопротектор есенціале.

3. Виявлений гепатопротекторний ефект досліджуваних екстрактів водоростей обумовлений, очевидно, активністю його компонентів, насамперед фосфоліпідами і жирними ненасиченими кислотами.

4. Найефективнішим серед тестованих водоростей виявився ліпідний препарат із

*Ceramium rubrum*, з яким і слід проводити подальші дослідження.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Kaplowitz N. Biochemical and Cellular Mechanisms of Toxic Liver Injury // Semin. Liver Dis. — 2002. — Vol. 21. — P. 105-111.

2. Quiles J. L. The intake of fried virgin olive or sunflower oils differentially induces oxidative stress in rat liver microsomes // Br. J. Nutr. — 2002. — Vol. 88, N 1. — P. 57-65.

3. Сиренко Л. А., Козицька В. Н. Биологически активные вещества водорослей и качество воды. — К.: Наук. думка, 1988. — 256 с.

4. Методи фізіолого-біохімічного дослідження водорослей в гідробіологічній практиці / Л. А. Сиренко, А. І. Сакевич, Л. Ф. Осипов і др. — К.: Наук. думка, 1975. — 241 с.

5. Колб В. Г., Камышиников В. С. Справочник по клинической химии.

Изд. 2-е. — Минск: Беларусь, 1982. — 366 с.

6. Лемперт М. Д. Биохимические методы исследования. — Кишинев: Картя Молдовеняскэ, 1968. — 295 с.

7. Ланач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. — К.: Морин, 2000. — 320 с.

8. Гепатоцит: функционально-метаболические свойства / П. В. Гулак, А. М. Дудченко, В. В. Зайцев и др. — М.: Наука, 1985. — 271 с.

9. Куликова И. В., Хотимченко С. В. Липиды различных частей таллома бурой водоросли *Sargassum miyabei* из Японского моря // Биология моря. — 2000. — Т. 26, № 1. — С. 55-57.

10. Ghebremeskel K. Liver triacylglycerols and free fatty acids in streptozotocin-induced diabetic rats have atypical n-6 and n-3 pattern // Comp. Biochem. Physiol. & Toxicol. Pharmacol. — 2002. — Vol. 132, N 3. — P. 349-356.

УДК 582.26:615.244.07

Ф. П. Ткаченко, І. М. Шевченко, Ю. С. Назарчук

#### ГЕПАТОПРОТЕКТОРНІ ВЛАСТИВОСТІ ЛІПІДІВ МОРСЬКИХ ВОДОРОСТЕЙ

Досліджено гепатопротекторні властивості ліпідів чорноморських водоростей *Ceramium rubrum* (Huds.) Ag. (Rhodophyta), *Enteromorpha intestinalis* (L.) Link. (Chlorophyta) і *Cystoseira barbata* Good. et Wood. (Phaeophyta).

Встановлено, що водоростеві ліпіди більш ефективно, ніж препарат есенціале, нормалізують білковий, вуглеводневий і ліпідний обміни, знижують у плазмі крові вміст білірубину і активність печінкових ферментів. Найефективнішим виявився препарат із *C. rubrum auctorum*.

**Ключові слова:** водорості, ліпіди, гепатопротекторні властивості, медицина.

UDC 582.26:615.244.07

F. P. Tkachenko, I. M. Shevchenko, Yu. S. Nazarchuk

#### HEPATOPROTECTIVE PROPERTIES OF SEAWEEDS LIPIDS

Hepatoprotector properties of lipids of Black Sea seaweeds *Ceramium rubrum* (Huds.) Ag. (Rhodophyta), *Enteromorpha intestinalis* (L.) Link. (Chlorophyta) and *Cystoseira barbata* Good. et Wood. (Phaeophyta) were investigated. It was determined that the seaweeds lipids normalize protein, hydrocarbon and lipid metabolism, lower bilirubin content and liver enzymes activity more effective than a preparation essentiale.

Preparation of *C. rubrum auctorum* proved to be the most effective.

**Key words:** seaweeds, lipids, hepatoprotective properties, medicine.

УДК 615.851.86:618.3-084

О. Г. Юшковська, канд. мед. наук, доц., О. О. Лічінаки

## ПСИХОФІЗИЧНА ГІМНАСТИКА У КОМПЛЕКСНІЙ РЕАБІЛІТАЦІЇ ХВОРИХ НА ШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ

Одеський державний медичний університет,  
Клінічний санаторій «Лермонтовський», Одеса

### Вступ

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) опублікувала звіт про здоров'я людства за 2003 р. (World Health Report 2003) [1]. Головною метою цього документа є висвіт-

лення реального стану в справі всесвітньої охорони здоров'я з виявленням і розв'язанням нагальних проблем.

У розділі 6 «Епідемія неінфекційних хвороб і травм у країнах, що розвиваються»

йдеться про так звані приховані епідемії. У першу чергу, це серцево-судинні захворювання, які тривалий час вважалися характерними тільки для країн із високим рівнем розвитку і великою тривалістю

життя. Але нині завдяки профілактиці епідемічні показники в цих країнах постійно знижуються.

Населення країн, що розвиваються сьогодні, якнайбільше страждає від інфекцій, але, як сподівається ВООЗ, через деякий час вдасться перемогти багато епідемій і тим самим збільшити тривалість життя. Тоді й очікується помітніше зростання рівня серцево-судинних захворювань.

На фоні означеного особливої актуальності набуває пошук методів профілактики та відновлення здоров'я хворих на серцево-судинні захворювання, серед яких на першому місці — ішемічна хвороба серця (ІХС).

Важлива роль у розвитку, перебігу, лікуванні та реабілітації осіб, які страждають на ІХС, надається психологічним факторам [2; 3]. Тому при проведенні лікувальних і реабілітаційних заходів для цієї групи хворих нерідко виникає необхідність дослідження та корекції характеру й ступеня виразності особистої реакції пацієнта на хворобу.

Психологічний стан хворих на ІХС характеризується депресивно-іпохондричними та тривожними розладами, пов'язаними зі стресом, викликаним захворюванням, страхом за своє здоров'я і життя, конституціональними особливостями особистості [4–7].

Негативний вплив психологічних особливостей хворих на прогноз ІХС пов'язують із поведінковими факторами, наприклад, небажанням пацієнтів приймати ліки і дотримуватися рекомендованого режиму [8].

Враховуючи очевидну значущість психологічного аспекту ІХС, вважається важливим включення в комплекс профілактичних, лікувальних і реабілітаційних заходів немедикаментозних засобів, спрямованих на об'єктивне сприйняття пацієнтом свого стану,

встановлення його позитивної оцінки, бажання співробітничати з медичним персоналом [9–12].

Проте необхідно відзначити, що лише психологічні способи впливу, такі як, зокрема, програма зниження рівня стресу, не завжди сприяють поліпшенню прогнозу в цієї категорії хворих [13]. Також не вдалося довести позитивного впливу лікування стресу за допомогою поведінкових методів психотерапії [14]. У великому багаточисельному дослідженні (2823 пацієнтів після інфаркту міокарда) програма психологічної реабілітації (контроль стресу, релаксація) через 12 міс не змінила частоти тривоги, депресії, ускладнень і летальності з певним порідшенням нападів стенокардії та вживання медикаментів [15].

Таким чином, враховуючи тісний взаємозв'язок психологічного і соматичного компонентів у статусі хворих на ІХС, а також високу ефективність засобів фізичної реабілітації, є актуальним пошук поєднаного психофізичного способу впливу на перебіг хвороби у даної групи хворих, що, можливо, стане гарантом успішності лікування й реабілітації.

#### **Матеріали та методи дослідження**

Останніми роками у клінічному санаторії «Лермонтовський» з успіхом застосовується програма психофізичної гімнастики (ПФГ), розрахована на 34,5 год протягом 24 днів санаторно-курортного лікування. Програма передбачає щоденні заняття ПФГ, на яких хворі протягом тижня оволодівають тригодинною теоретичною програмою, двогодинною програмою практичних навичок із психофізичної саморегуляції та півторагодинною програмою емоційно-стресових тренувань, на яких у міру засвоєння психофізичної саморегуляції створюються екстремальні ситуації в

спортивно-ігровій формі, — останнє надає можливість стежити за динамікою психофізичного удосконалення. Кожне емоційно-стресове тренування завершується психічною саморегуляцією з тижневим одногодинним навантаженням.

Наприкінці занять ПФГ дається диференційоване домашнє завдання з урахуванням ступеня підготовки кожного хворого. Тижнєве навантаження домашнім завданням — не більше трьох годин.

Завдяки такій програмі обсяг тижневої регульованої психофізичної активності зростає до 11 год 30 хв.

Процедура ПФГ повинна складатися з чотирьох частин:

1. Вступна: мобілізація уваги хворих на конкретне завдання уроку, психологічний, емоційний настрій.

2. Підготовча: загальнорозвиваючі вправи, підвищує функціональну працездатність систем, готує організм до більш інтенсивної і цілеспрямованої діяльності.

3. Основна: спеціальні вправи, спрямовані на досягнення терапевтичного ефекту (дишальні, динамічні і статичні фізичні), фізичні вправи для зняття напруги, елементи самомасажу, а також вправи, які забезпечують психічну саморегуляцію.

При досягненні повного м'язового розслаблення в основній частині хворі виконують чотири взаємозалежні групи психорегулюючих вправ.

Перша група — «Заспокоєння». Застосовується для зняття внутрішнього занепокоєння, емоційної напруги, при утрудненнях процесу засинання, після перевтоми і перенапруги.

Друга група — «Саморегуляція фізіологічних процесів». Використовується як регулюючий самовплив на центральну нервову і серцево-судинну системи, як провідні системи організму.

Третя група — «Самонавіювання якостей». Відомо, що досягнутий стан глибокої релаксації підвищує процеси запам'ятовування, сприйняття і може бути використаний для самонавіювання чи посилення вже наявних якостей: уваги, пам'яті, волі, витривалості, швидкості орієнтації, витримки, постійного самоконтролю, спокою і т. ін.

Четверта група — «Підбадьорювання». Використовується для самонавіювання стану бадьорості, підвищеного настрою, готовності інтенсивно виконувати активну розумову і фізичну діяльність, спрямовану на реалізацію установки як психічного феномена, що формується в активній діяльності. Вказана установка у хворих містить у собі алгоритм майбутньої дії і тим самим визначає поведінкові реакції в різних життєвих ситуаціях.

4. Заключна: знижує фізіологічні реакції, викликані в попередніх частинах процедури, при збереженні достатнього емоційного настрою.

Навантаження у процедурі регулюється вибором вихідного положення, кількістю вправ, темпом їх виконання, амплітудою виконання, ступенем складності, емоційним фоном.

У методиці проведення занять слід керуватися основними дидактичними принципами: свідомість, систематичність, послідовність, доступність, повторюваність, облік біоритмів. Оптимальний час для проведення занять — з 9 до 12 год і з 16 до 19 год.

Таким чином, запропонована програма психофізичної гімнастики відрізняється від існуючих методик фізичної і психологічної реабілітації тим, що спочатку застосовують комплекс кінезопсихотерапевтичних вправ, який містить дозований вплив спеціального фізичного навантаження на уражену систему чи орган на фоні загальноорозвиваючих

фізичних вправ з наступною психотерапевтичною установкою, спрямованою на саморегуляцію фізіологічних процесів, а потім, навпаки, призначають комплекс психофізичних вправ, які містять первинний цілеспрямований психотерапевтичний вплив із наступним використанням кінезотерапії.

У дослідження було включено 178 хворих на ІХС (107 чоловіків і 71 жінка) віком від 37 до 72 років (середній вік —  $58,7 \pm 6,2$  року). Стенокардію напруги I–III функціональних класів діагностовано у 102 хворих, післяінфарктний кардіосклероз — у 79, хронічну серцеву недостатність I–II функціональних класів — у 146, гіпертонічну хворобу II–III стадій — у 124 хворих.

Оцінка ефективності запропонованої програми проводилася при порівнянні показників психосоматичного стану хворих досліджуваної групи (96 осіб), які брали участь у програмі ПФГ, з хворими контрольної групи (82 особи), яким до реабілітаційного комплексу включали заняття за загальноприйнятою методикою ЛФК малогруповим методом щодня по 30 хв та заняття автотренінгом зі штатним психотерапевтом санаторію.

У всіх хворих були виконані двічі (на початку та при закінченні курсу реабілітації) психодіагностичні дослідження за допомогою тесту MMPI (Minnesota Multiphase Personality Inventory) у варіанті, адаптованому для хворих на ІХС, скороченого багатофакторного опитувальника особистості та визначення якості життя хворих за допомогою стандартизованої методики «Якість життя хворих з серцево-судинними захворюваннями» [16].

#### Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз результатів дослідження особових характерис-

тик хворих до початку реабілітації свідчить, що у більшості з них спостерігалися виражена внутрішня напруга, тривожність, схильність до перебільшення тяжкості існуючих у них симптомів, нездатність відчувати насолоду, зниження активності, легко виникаюче відчуття провини і недостатня оцінка власних можливостей. У хворих виявлялося значне зниження показників якості життя, в основному за рахунок обмежень фізичної і повсякденної активності, міжособових контактів. Нижчі показники якості життя виявляються при наявності інфарктів міокарда в анамнезі. Значне зниження якості життя із захворюванням пов'язують близько 70 % досліджуваних. Найзначніші обмеження для пацієнтів, пов'язані із захворюванням, — це обмеження емоційної активності, харчування та заборона паління (таблиця).

Після реабілітації у досліджуваній групі хворих позитивний вплив реабілітаційних заходів виражався в зменшенні рівня тривоги за стан здоров'я та потреби в допомозі медичних працівників і родичів, спостерігався оптимістичний настрій і готовність до співробітництва з медичним персоналом. Після проходження курсу реабілітації у всіх хворих відбулося підвищення сумарного показника якості життя (початково  $-(12,0 \pm 0,4)$  бала, при завершенні реабілітації на момент дослідження  $-(9,2 \pm 0,3)$  бала,  $P < 0,05$ ). У групі хворих, які проходили курс психофізичної гімнастики, приріст показника якості життя становив від 3 до 7 балів (у середньому  $5,2 \pm 0,3$ ), у контрольній групі — від 2 до 4 балів (в середньому  $2,7 \pm 0,4$ ).

Результати комплексного обстеження хворих на ІХС свідчать, що використання в реабілітаційній програмі психофізичної гімнастики дозволило сформулювати активну, усвідомлену мотивацію, спрямо-



**Вплив занять психофізичною гімнастикою на показники якості життя хворих на ішемічну хворобу серця**

Причини зниження якості життя	Хворі, що займалися за програмою ПФГ, n=96				Хворі, що займалися за загальноприйнятою методикою, n=82			
	до реабілітації		після реабілітації		до реабілітації		після реабілітації	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Необхідність лікуватися	67	69,8*	52	54,1*	63	76,8	60	73,2
Необхідність обмежувати:								
— проведення дозвілля	43	44,8*	18	18,75*	40	48,8	42	51,2
— заняття фізичною культурою	22	22,9*	11	11,5*	24	29,3	27	32,9
— харчування	54	56,2	50	52,1	50	60,9	50	60,9
— паління	47	48,9	43	44,8	48	58,5	44	53,6
— статеve життя	37	38,5	31	32,3	33	40,2	32	39,0
— емоційно напружені ситуації	72	75*	54	56,3*	71	86,6*	63	76,8*
Зміна взаємостосунків:								
— з близькими	24	25	23	23,9	30	36,8	28	34,1
— з товаришами по службі і друзями	43	44,8	40	41,7	39	47,6	38	46,3
Пониження:								
— в заробітній платні	29	30,2	26	27,1	28	34,1	27	32,9
— на посаді	19	19,8	21	21,9	18	21,9	18	21,9

Примітка. \* — зміни вірогідні при  $P < 0,05$ .

вану на відновлення психосоматичного здоров'я. У хворих, які брали активну участь у заняттях і сумлінно виконували домашні завдання, відзначено поліпшення психологічного статусу й підвищення активності в соціальному середовищі, що, без сумніву, позитивно позначиться на загальному результаті реабілітації.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. World Health Report 2003 — Официальный сайт Всемирной организации здравоохранения — <http://www.who.int/whr/2003/en> (12.03.2004).
2. Белялов Ф. И. Психосоматические аспекты ишемической болезни сердца (обзор) // Кардиология. — 2002. — № 8. — С. 63-80.
3. Siltanen P. Stress, coronary disease, and coronary death // Ann. Clin. Res. — 1997. — Vol. 19. — P. 96-103.
4. Five-year prospective study of the effects of anxiety and depression in patients with coronary artery disease / M. D. Sullivan, A. Z. LaCroix, J. A. Spertus et al. // Am. J. Cardiol. — 2000. — Vol. 86. — P. 1135-1138.
5. Valutazione psicologica in pazienti con insufficienza cardiaca grave in attesa di trapianto cardiaco / P. Gentili, L. De Biase, A. Franzese et al. // Cardiologia. — 1997. — Vol. 42. — P. 195-199.
6. Cardiovascular reactivity, Type A behavior, and coronary heart disease: comparisons between myocardial infarction patients and controls during laboratory-induced stress / O. Sundin, A. Ohman, T. Palm et al. // Psychophysiology. — 1995. — Vol. 32. — P. 28-35.
7. Погосова Г. В. Депрессия — новый фактор риска ишемической болезни сердца и предиктор коронарной смерти // Кардиология. — 2002. — № 4. — С. 86-90.
8. Patients With Depression Are Less Likely to Follow Recommendations to Reduce Cardiac Risk During Recovery From a Myocardial Infarction / R. C. Ziegelstein, J. A. Fauerbach, S. S. Stevens et al. // Arch Intern Med. — 2000. — Vol. 160. — P. 1818-1823.
9. Milani R. V., Lavie C. J., Cassidy M. M. Effects of cardiac rehabilitation and exercise training programs on depression in patients after major coronary events // Am. Heart. J. — 1996. — Vol. 132. — P. 726-732.
10. Stress management and exercise training in cardiac patients with myocardial ischemia. Effects on prognosis and evaluation of mechanisms / J. A. Blumenthal, W. Jiang, M. A. Babyak et al. // Arch Intern Med. — 1997. — Vol. 157 (19). — P. 2213-2223.
11. Гуляревский В. П., Орлов В. В., Хамаганова Л. К. Влияние терапевтического обучения больных с выраженной хронической сердечной недостаточностью на качество их жизни и потребность в повторных госпитализациях: результаты 12-месячного рандомизированного исследования // Кардиология. — 2002. — № 5. — С. 56-61.
12. Замотаев Ю. Н., Косов В. А., Кремнев Ю. А. Применение программы медицинской и психологической поддержки у больных ишемической болезнью сердца, перенесших аортокоронарное шунтирование // Кардиология. — 2002. — № 1. — С. 76-79.
13. Randomised trial of home-based psychosocial nursing intervention for patients recovering from myocardial infarction / N. Erasure-Smith, F. Lesperance, R. Prince et al. // Lancet. — 1997. — Vol. 350. — P. 473-479.
14. Effect of intervention for psychological distress on rehospitalization rates in cardiac rehabilitation patients / J. L. Black, T. G. Allison, D. E. Williams et al. // Psychosomatics. — 1998. — Vol. 39. — P. 134-143.
15. Jones D. A., West R. R. Psychological rehabilitation after myocardial infarction: multicentre randomized controlled trial // BMJ. — 1996. — Vol. 313 (7071). — P. 1517-1521.
16. Аронов Д. М., Зайцев В. П. Методика оценки качества жизни больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Кардиология. — 2002. — № 5. — С. 92-95.



Розроблено та апробовано програму психофізичної гімнастики, розраховану на 34,5 год протягом 24 днів в умовах санаторно-курортного лікування. Програма передбачає щоденні заняття, з яких хворі на ІХС протягом тижня одержують тригодинну програму теоретичних знань по психофізичній саморегуляції, двогодинну програму освоєння практичних навичок психофізичної саморегуляції, півторагодинну програму емоційно-стресових тренувань, на яких у міру засвоєння психофізичної саморегуляції, створюються екстремальні ситуації в спортивно-ігровій формі. Результати комплексного обстеження хворих на ІХС свідчать, що використання в реабілітаційній програмі психофізичної гімнастики дозволило поліпшити психологічний статус і активність у соціальному середовищі, що позитивно позначається на загальному результаті реабілітації.

**Ключові слова:** психофізична гімнастика, санаторно-курортна реабілітація, ішемічна хвороба серця.

It is developed and approved a program of psychophysical gymnastics which is counted on 34,5 hours during 24 days in the conditions of sanatoria medical treatment. The program foresees daily employments from which patients with ischemic heart disease during a week get a three-hour program of theoretical knowledge on psychophysical self-regulation; a two-hour program of mastering of practical skills of psychophysical self-regulation; one and a half-hour program of the emotional-stress trainings on which as far as mastering of psychophysical self-regulation extreme situations in a sporting-playing form are created. The results of complex inspection of patients with ischemic heart disease testify that the use in the rehabilitation program of psychophysical gymnastics allowed improving psychological status and activity in a social environment, which is positively reflected on the general result of rehabilitation.

**Key words:** psychophysical gymnastics, sanatoria rehabilitation, ischemic heart disease.

УДК 616.36-002.2-08:612.017

Є. В. Нікітін, *д-р мед. наук*, К. Л. Сервецький, *д-р мед. наук*, К. М. Усиченко, Л. М. Величко, *канд. мед. наук*, О. В. Богданова, Г. Л. Роганкова, *канд. мед. наук*

## ЗВ'ЯЗУВАННЯ ІНТЕРФЕРОНОГЕНУ АМІКСИН РЕЦЕПТОРАМИ Т-ЛІМФОЦИТІВ ТА ЙОГО ВПЛИВ НА ПЕРЕБІГ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С

*Одеський державний медичний університет*

Порушення функціональної активності імунної системи, ступінь її дисбалансу відіграють важливу роль у розвитку та перебігу хронічних гепатитів.

Напрямки розвитку імунної відповіді значною мірою залежать від комплексу міжмолекулярних і міжклітинних взаємодій у процесі презентації антигену [1; 2]. При цьому міжклітинна кооперація забезпечується медіаторами білкової природи — цитокінами. Різні напрямки дії медіаторів, які продукуються Th1- та Th2-клітинами, забезпечують рівновагу функції цих клітин. Порушення їх функції призводить до пригнічення імунної відповіді та розвитку імуннопатологічних реакцій [3; 4].

Цитокіни діють у мембрано-асоційованій або у дифузійній формі, зв'язуючись зі специфічними рецепторами клітин-продуцентів чи на інших клітинах. Клітина розглядається не як мішень, а як медіатор дії цитокінів [5].

Встановлено, що найважливішою складовою комплексу міжклітинних взаємодій є природна цитотоксичність. Ефектори системи цитотоксичності (НК-клітини) опосередковують цілий ряд нетоксичних регуляторних взаємодій з іншими клітинами організму та є одним із основних джерел інтерферону [6].

Хронізація інфекційного процесу при вірусному гепатиті С пов'язана з тим, що вірус гепатиту С не індукує

виразних імуннопатологічних реакцій, блокує хелперну і цитотоксичну активність Т-лімфоцитів, а також здатний стимулювати пептиди, які є функціональними антагоністами Т-лімфоцитів [7]. Можливості цілеспрямованого впливу на ці процеси обмежені недостатнім знанням механізмів їх порушень, що утруднює розробку ефективних методів терапії.

Сьогодні у запропонованих стандартах терапії широко пропагуються інтерферони. Пошук нових препаратів для лікування хронічного гепатиту С (ХГС) відбувається у кількох напрямках. Альтернативою цим методам може бути терапія індукторами ендогенного інтерферону — інтерфероногенами [8; 9].

У роботах деяких дослідників доведено, що вітчизняний інтерферонген аміксин має імуностимулювальну дію на Т-систему імунітету, активуючи цитотоксичні та НК-клітини, нормалізує імунорегуляторний індекс, стимулює гуморальну імунну відповідь, припиняє репродукцію вірусів [10; 11].

Отже, вивчення ефективності використання інтерферонгенів у комплексній терапії хворих на ХГС є актуальним з клінічної і теоретичної точок зору: розробка оптимальних схем лікування на основі вивчення закономірностей і можливої регуляції процесів міжклітинної взаємодії.

Метою роботи було вивчення показників клітинного імунітету та рецепторної чутливості Т-лімфоцитів у хворих на ХГС, які отримували комплексну терапію з використанням інтерферонгену аміксин.

Під спостереженням перебувало 100 хворих з активним і в'ялим перебігом ХГС, віком від 16 до 67 років, із них чоловіків — 67, жінок — 33. Також було обстежено 30 практично здорових осіб (контрольна група).

Хворі отримували вітчизняний індуктор ендегенного інтерферону аміксин. Препарат призначали по 0,125 г підряд двічі на тиждень протягом 4–5 тиж на курс на фоні базисної терапії. Повторні курси лікування проводилися з інтервалом в 1 міс.

Обстежені хворі були поділені на 3 групи: 1-ша — хворі на ХГС, які отримали на фоні базисної терапії 3 курси аміксину; 2-га — хворі на ХГС, які отримали 6 курсів аміксину; 3-тя — хворі на ХГС, які отримали 9 курсів аміксину.

Для підтвердження діагнозу й оцінки ефективності лікування використовувалися біохімічні тести (вміст білірубину, активність АЛАТ, АсАТ та ін.), серологічні методи (аНСV IgM та IgG), визначення RNA

НСV та його сероваріанта, специфічних вірусних білків (аНСcor, NS<sub>3</sub>, NS<sub>4</sub>, NS<sub>5</sub>).

Для імунологічних досліджень використовували венозну кров, яку збирали при пункції ліктьової вени та вмішували в пробірку з розчином гепарину. Виділення лімфоцитів проводили на градієнті щільності фіколверографіну. Фенотипічну належність лімфоцитів визначали методом з використанням імунного комплексу пероксидаза — антипероксидаза за допомогою моноклональних антитіл до диференціюючих антигенів CD3+, CD4+, CD16+, CD19+. Підрахування клітин, експресуючих той чи інший антиген, проводили на світловому мікроскопі. Вміст імуноглобулінів класів А, М, G у сироватці крові визначали методом односпрямованої радіальної імунодифузії в агарі (метод Манчіні).

Для оцінки рівня зв'язування аміксину рецепторами Т-лімфоцитів був використаний тест навантаження, оснований на тому, що субпопуляція «активних» Т-лімфоцитів є найбільш лабільною в функціональному відношенні. При змінах активності рецепторного апарату лімфоцитів, навантажених автоантигенами або препаратом, відбувається зміна їхньої здатності зв'язувати неспецифічний Т-антиген еритроцитів барана. Ступінь зниження кількості активних Е-РОК, які можуть реагувати з еритроцитами барана (інверсія рецепції до цього антигену), дозволяє виявити ступінь зв'язування аміксину рецепторами Т-лімфоцитів [12].

Облік результатів проводили з визначенням індексу зсуву (ІЗ) за формулою:

$$ІЗ = \frac{(\text{актив. СДпреп.} - \text{актив. СДконтр.})}{\text{актив. СДконтр.}}$$

Використання індексу зсуву дозволяє виключити вплив висхідного функціонального стану імунокомпетентних клі-

тин у групах хворих із різним рівнем імунореактивності.

Визначення цитотоксичної активності НК-клітин проводили за методикою Kristensen (1979).

Для статистичної обробки результатів досліджень було використано стандартні пакети програм "Stat-Soft Statistica 6.0".

Вивчення зв'язування аміксину рецепторами Т-лімфоцитів у здорових людей та у групах досліджень довело, що даний показник у здорових людей становив (3,5±1,20) %, у хворих на ХГС після закінченні курсів лікування відповідно: 1-ша група — (3,75±1,48) %, 2-га і 3-тя група — (11,55±0,84) % і (17,5±1,56) %. Встановлено, що рівень зв'язування аміксину рецепторами Т-лімфоцитів у хворих на ХГС у 2-й і 3-й групах був вірогідно вищим, ніж у здорових людей (P<0,05).

При цьому спостерігався індивідуальний ступінь зв'язування препарату рецепторами Т-лімфоцитів. Так, у 36 хворих рівень зв'язування препарату був низьким (від 2 до 8 %), у 34 хворих — виразним (10–14 %), у 30 хворих — високий рівень інверсії (16 % і більше).

Встановлена певна залежність рівня зв'язування аміксину рецепторами Т-лімфоцитів від кількості проведених курсів лікування (рис. 1). У хворих, які отримали 6 і 9 курсів лікування, цей показник був вірогідно вищим, ніж у тих, які отримали 3 курси лікування аміксином (P<0,05).

Із рис. 1 видно, що зміни рецепції «активних» Т-клітин до аміксину в тесті навантаження свідчать про підвищення функціональної активності Т-лімфоцитів у хворих на ХГС.

Результати імунологічного обстеження хворих на ХГС залежно від проведених курсів лікування аміксином подано в таблиці.

Вони свідчать, що існує взаємозв'язок імунологічних

Імунологічні показники у хворих на ХГС залежно від кількості курсів аміксину,  $M \pm m$ 

Показник	Групи обстежених			
	1-ша, n=36	2-га, n=34	3-тя, n=30	Здорові особи, n=30
Лейкоцити, $10^9/\text{л}$	$5,47 \pm 0,20$	$4,76 \pm 0,23$	$5,78 \pm 0,22$	$5,80 \pm 0,26$
Лімфоцити, %	$25,60 \pm 1,02$	$29,50 \pm 0,98$	$42,60 \pm 0,99$	$25,00 \pm 1,04$
Лімфоцити, $10^9/\text{л}$	$1,48 \pm 0,02$	$1,67 \pm 0,04$	$1,46 \pm 0,02$	$1,51 \pm 0,18$
Т-лімфоцити, (CD3+), %	$58,05 \pm 2,02^*$	$55,47 \pm 2,04^*$	$65,19 \pm 1,98^*$	$67,50 \pm 1,92$
Т-хелпери, (CD4+), %	$51,90 \pm 1,54$	$48,10 \pm 1,62$	$53,00 \pm 1,58$	$41,20 \pm 1,60$
Т-супресори, (CD8+), %	$27,50 \pm 1,46$	$29,13 \pm 1,42$	$31,46 \pm 1,65$	$29,60 \pm 1,70$
CD4+/CD8+	$1,89 \pm 0,16^*$	$1,65 \pm 0,17^*$	$1,68 \pm 0,13^*$	$1,39 \pm 0,07$
(CD16+), %	$20,30 \pm 0,90^*$	$20,46 \pm 1,02^*$	$13,79 \pm 0,92^*$	$16,50 \pm 0,88$
В-лімфоцити, (CD19+), %	$26,20 \pm 0,78^*$	$37,00 \pm 1,24^*$	$30,60 \pm 1,13^*$	$16,3 \pm 1,2$
Фагоцитарна активність нейтрофілів, %	$39,30 \pm 1,06^*$	$44,90 \pm 1,43^*$	$59,20 \pm 1,50^*$	$63,00 \pm 1,53$
Цитотоксична активність НК-клітин, %	$42,06 \pm 1,46$	$44,70 \pm 1,24$	$46,30 \pm 1,80$	$45,00 \pm 1,50$
IgG, г/л	$10,30 \pm 0,36$	$13,20 \pm 0,44$	$16,00 \pm 0,32$	$8,76 \pm 0,40$
IgM, г/л	$1,47 \pm 0,16^*$	$1,21 \pm 0,38^*$	$1,03 \pm 0,30^*$	$1,18 \pm 0,35$
IgA, г/л	$1,95 \pm 0,18$	$2,00 \pm 0,14$	$1,80 \pm 0,40$	$2,3 \pm 0,2$

Примітка. \* —  $P_{1-4}, P_{2-4}, P_{3-4} < 0,05$ .

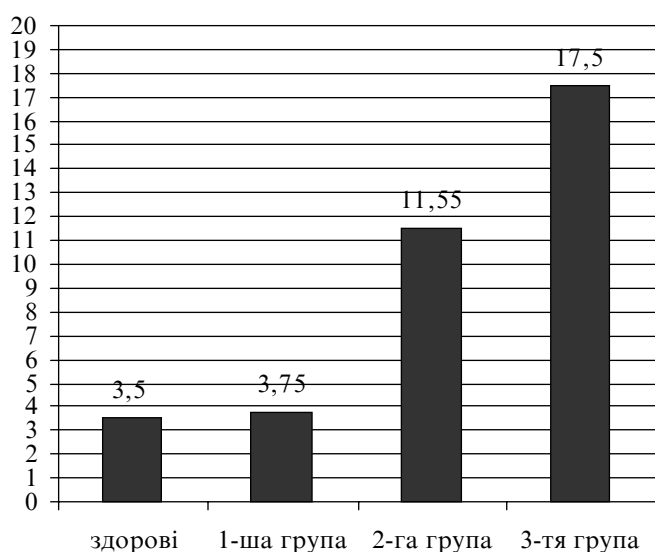


Рис. 1. Рівень зв'язування аміксину рецепторами Т-лімфоцитів залежно від кількості проведених курсів лікування

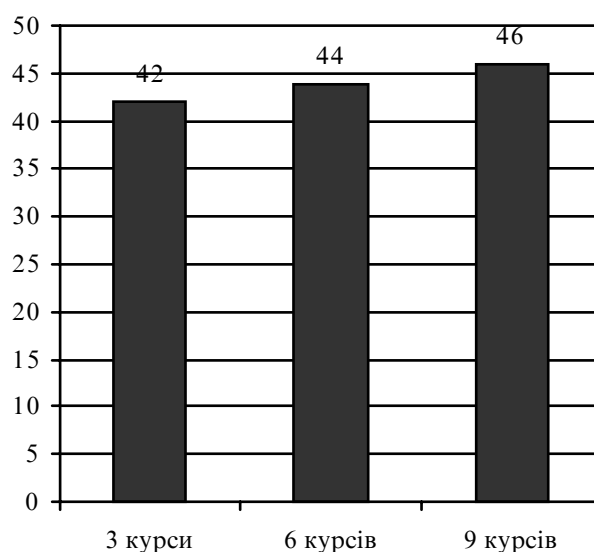


Рис. 2. Рівень цитотоксичної активності НК-клітин у хворих на ХГС при різній кількості проведених курсів лікування аміксином

показників та кількості курсів лікування аміксином.

У хворих із виразним (10–14 %) і високим (16 % і більше) рівнем зв'язування аміксину рецепторами Т-лімфоцитів відмічалось підвищення активності Т-хелперів, тенденція до нормалізації Т-супресорів, підвищення імунорегуляторного індексу.

Виявлено взаємозв'язок між зв'язуванням аміксину рецепторами Т-лімфоцитів і цитотоксичною активністю НК-клітин. Цитотоксична активність НК-клітин була вище у хворих, які отримали 6 і 9 курсів аміксину, ніж у хворих, які отримали 3 курси лікування (рис. 2). При цьому у хворих, які отримали 9 курсів лікуван-

ня препаратом, показники цитотоксичної активності НК-клітин досягали меж норми. Найвища рецепторна чутливість Т-лімфоцитів була у хворих на ХГС із низькими показниками цитотоксичної активності НК-клітин.

Вміст IgM залишався підвищеним у хворих, які отримали 3–6 курсів лікування амікси-

ном. У хворих, які отримали 9 курсів, відмічена тенденція до зниження IgM. На фоні тривалого зниження запального процесу в печінці й переходу активного процесу в латентний перебіг це «клінічне одужання» супроводжувалося зменшенням концентрації IgA. Концентрація IgG значно зростала до закінчення 9-го курсу лікування аміксином.

У хворих 2-ї та 3-ї груп спостерігалось виразне збільшення латентного періоду захворювання. За період спостереження в 2–3 рази зменшилася кількість загострень ХГС. Активність АЛАТ, АсАТ у 1/3 хворих наближалася до нормальних показників, а у 2/3 хворих була нормальною.

Отже, при тривалому лікуванні аміксином у хворих на ХГС відмічалася позитивна динаміка клінічних, імунологічних і біохімічних показників. Виявлено пряму залежність рівня зв'язування аміксину рецепторами Т-лімфоцитів від кількості курсів лікування, а також нормалізуючий вплив на цитотоксичну активність НК-клітин. У результаті тривалого лікування хворих на ХГС аміксином відмічалось підвищення концентрації IgG. При цьому концентрація IgA зменшувалася, що обумовлено зниженням репродукції вірусу гепатиту С.

## Висновки

1. У хворих на ХГС рівень зв'язування аміксину рецепторами Т-лімфоцитів підвищується при зростанні кількості проведених курсів терапії.

2. Показники цитотоксичної активності НК-клітин нормалізуються при більш тривалому курсовому лікуванні аміксином.

3. Інтерфероноген аміксин позитивно впливає на дисбаланс імунологічних показників: сприяє підвищенню кількості Т-хелперів, нормалізації імунорегуляторного індексу.

4. Призначення хворим на ХГС аміксину в комплексній терапії протягом 2 років у 60 % хворих сприяло значному покращанню якості життя та тривалому «клінічному одужанню».

## ЛІТЕРАТУРА

1. Сетишвили Р. И. Основы физиологии иммунной системы. — М.: Медицина — Здоровье, 2003. — 240 с.

2. Хаитов Р. М. Физиология иммунной системы. — М.: ВИНТИ РАН, 2001. — 223 с.

3. Сетишвили Р. И. Физиология иммунной системы // Аллергология и иммунология. — 2003. — Т. 4, № 1. — С. 7-22.

4. Иммунодиагностика ТН<sub>1</sub>-зависимых иммунодефицитов / Л. В. Пичугина, А. Н. Ильинская, А. Д. Чернусов, Б. В. Пинегин // Там же. — С. 17-18.

5. Борисова Т. К. Клеточные механизмы иммунного ответа на Т-независимые антигены // Успехи современной биологии. — 2002. — Т. 122, № 6. — С. 608-619.

6. Ройт А., Бростоф Дж., Мейл Д. Иммунология: Пер. с англ. — М.: Мир, 2000. — 592 с.

7. Иммунология и иммунопатология пищеварительной системы / Ю. И. Бажора, В. И. Кресюн, К. Л. Сервецкий, И. Н. Годзиева. — Одесса, 2001. — 192 с.

8. Чекнев С. Б. Методология иммунологических исследований в свете тенденций развития экологической обстановки // Аллергология и иммунология. — 2003. — Т. 4, № 2. — С. 27-31.

9. Андрейчин М. А. Комплексная терапия вирусных гепатитов // Международный журнал. — 2002. — № 1-2. — С. 183-187.

10. Андронаті С. А., Литвинова Л. А., Головенко Н. Я. Пероральный индуктор эндогенного интерферона «Амиксин» и его аналоги // Журнал АМН Украины. — 1999. — Т. 5, № 1. — С. 53-66.

11. Использование интерферонов в комплексной терапии хронических заболеваний вирусной этиологии / Е. В. Никитин, К. Л. Сервецкий, Т. В. Чабан и др. // Аллергология и иммунология. — 2004. — Т. 5, № 1. — С. 117.

12. Дегтяренко Т. В., Макулькін Р. Ф. Біогенні стимулятори та імунореактивність: В 2-х т. Т. 2. Імунореабілітація біорегуляторами. — Одеса: Маяк, 1997. — 196 с.

УДК 616.36-002.2-08:612.017

Є. В. Нікітін, К. Л. Сервєцький, К. М. Усиченко, Л. М. Величко, О. В. Богданова, Г. Л. Роганкова  
ЗВ'ЯЗУВАННЯ ІНТЕРФЕРОНОГЕНУ АМІКСИН РЕЦЕПТОРАМИ Т-ЛІМФОЦИТІВ ТА ЙОГО ВПЛИВ НА ПЕРЕБІГ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С

Було проведено вивчення показників клітинного імунітету у 100 хворих на ХГС. Рівень зв'язування препарату рецепторами Т-лімфоцитів був більш виразним у хворих на ХГС, які отримали тривале лікування аміксином. Відмічена позитивна динаміка клінічних та імунологічних показників у хворих на ХГС, які отримали 6–9 курсів лікування.

**Ключові слова:** клітинний імунітет, рецептори Т-лімфоцитів, ХГС, інтерфероногени.

UDC 616.36-002.2-08:612.017

Ye. V. Nikitin, K. L. Servetsky, K. M. Usychenko, L. M. Velichko, O. V. Bogdanova, G. L. Rogankova  
THE BINDING OF INTERFERONOGENE AMIXIN BY T-LYMPHOCYTES RECEPTORS AND ITS INFLUENCE ON THE COURSE OF CHRONIC HEPATITIS C

The study of the cell immunity test has been carried out in 100 patients with CHC. The level of preparation binding by T-lymphocytes receptors was more marked in the patients with CHC who had obtained prolonged treatment by amixin. The positive dynamics of clinical and immunological tests in the patients with CHC was found in 6-9 treatment courses.

**Key words:** cell immunity, T-lymphocytes receptors, CHC, interferonogene.



## ОПТИМІЗАЦІЯ АНТИАРИТМІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ АМІОДАРОНУ ШЛЯХОМ ЙОГО КОМБІНАЦІЇ З ТІОТРІАЗОЛІНОМ

*Інститут фармакології і токсикології АМН України, Київ*

Порушення ритму серця, які розвиваються при ішемії та інфаркті міокарда, а також порушення, які супроводжують раптову смерть, є основною причиною так званої кардіальної смерті. У США летальність від порушень ритму серця становить 300 тис. чоловік на рік. В Україні, на жаль, також високий показник смертності від порушень серцевого ритму, більше того, існує тенденція до його зростання.

Опублікування результатів CAST та CAST II (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial) викликало шок у кардіологів. Це результати довели, що у хворих, які перенесли інфаркт міокарда, терапія безсимптомних шлуночкових аритмій антиаритмічними препаратами класу Ic (енкаїнід, флекаїнід) протягом 1 року супроводжувалася збільшенням як загальної летальності (в 2,5 разу), так і частоти раптової (аритмічної) смерті (в 3,64 разу) порівняно з плацебо [5].

Основною причиною негативних результатів застосування більшості антиаритмічних препаратів є їх аритмогенна дія — здатність за певних умов провокувати порушення ритму. Ця властивість притаманна всім антиаритмічним препаратам, оскільки електрофізіологічні механізми анти- та протиаритмічної дії в цілому тожні. Найвища частота аритмогенних ефектів спостерігається у разі застосування препаратів Ic класу, найнижча — β-блокаторів та аміодарону [7].

Аміодарон є найефективнішим антиаритмічним препаратом для лікування всіх видів аритмій. Він усуває пароксизми надшлуночкової та шлуночкової тахікардії й екстрасистолію у 80–90 % випадків, тимчасом як інші антиаритмічні препарати (енкаїнід, флекаїнід, β-блокатори) ефективні відповідно у 25–60, 20–40 та 60–70 % випадків [3]. Фармакологічна багатогранність та політропні властивості аміодарону, а також відносно низька токсичність обумовлюють широкий спектр його клінічного застосування при надшлуночкових і шлуночкових аритміях серця, особливо у хворих з ішемічною хворобою серця. Аміодарон успішно використовують при всіх формах парасистолії. Позитивною якістю аміодарону слід вважати також широкий вибір індивідуально ефективних доз (від 200 до 1600 мг/добу). Мінімальними дозами з дводенними перервами на тиждень аміодарон можна застосовувати роками без будь-яких ускладнень.

Для підвищення ефективності малих доз аміодарону, зменшення вірогідності появи побічних ефектів та ускладнень його комбінують з іншими антиаритмічними препаратами. Відомо, що високою ефективністю відрізняється комбінація аміодарону з хінідином. Недоліком такого комбінування є те, що збільшується тривалість потенціалу дії кардіоміоцитів та підвищується можливість появи ранніх постдеполяризацій. Отже, хіні-

дин підвищує ефективність аміодарону, але водночас підвищує ризик появи фатальних аритмій серця [2].

Тому доцільно комбінувати аміодарон з іншими фармакологічними засобами: для підвищення його антиаритмічної активності та інших позитивних впливів на серце, а також для зменшення вірогідності появи побічних ефектів та небезпечних ускладнень.

Метою нашого дослідження було вивчення антиаритмічної активності нового комбінованого засобу аміотрил, який було розроблено науково-виробничим об'єднанням «Фарматрон» (м. Запоріжжя, Україна).

Аміотрил — це комбінований засіб, до складу якого входять аміодарон та тіотріазолін. Фармакологічні властивості цього засобу зумовлені дією вказаних інгредієнтів. Зокрема, аміодарон впливає переважно на серце та судини, виявляє антиаритмічну та антиангінальну дію завдяки здатності блокувати іонні канали мембран кардіоміоцитів, а також гальмувати медіаторні процеси збудження α- і β-адренорецепторів [8; 9]. Тіотріазолін переважно впливає на обмінні процеси в серці та судинах. У нього виявлені протиішемічні, мембраностабілізуювальні, антиоксидантні та імуномодулювальні властивості [1].

Як препарат порівняння в даних дослідженнях використано один із компонентів аміотрилу — аміодарон.

## Матеріали та методи дослідження

Для виключення можливої видової чутливості досліди виконані на різних біологічних видах лабораторних тварин — білих мишах; кролях. В кожній серії спостерігалось по 10 тварин. На білих мишах з використанням моделі хлоридкальцієвої аритмії [4; 6] визначали широту терапевтичної дії препаратів. Тваринам внутрішньовенно вводили хлорид кальцію у вигляді 10%-го розчину дозою 220 мг/кг з постійною швидкістю, до появи аритмій. Досліджувані препарати вводили внутрішньошлунково за 30 хв до введення хлориду кальцію.

У кролів розвиток екстрасистолії моделювали шляхом введення 0,18%-го розчину адреналіну гідрохлориду в крайову вену вуха [4; 6] дозою 120 мкг/кг, після чого протягом 30 хв проводили кардіомоніторне спостереження. Запис ЕКГ проводили в динаміці у II стандартному відведенні.

Терапевтична дія аміотрилу на кролях вивчалася в двох режимах — лікувальному і профілактичному. Препарат вводили внутрішньошлунково (дозою 50 мг/кг у перерахунку на активні інгредієнти): при лікувальному режимі — через 30 хв після введення адреналіну; при профілактичному — за 3 год до введення адреналіну. Також проводили запис ЕКГ в динаміці у II стандартному відведенні протягом 30 хв.

## Результати дослідження та їх обговорення

При вивченні профілактичної дії даних препаратів при порушеннях ритму серця в моделі хлоридкальцієвої аритмії отримано такі результати. В групі контролю внутрішньовенне введення розчину хлориду кальцію спричиняло розвиток фібриляції шлуночків у білих мишей протягом 2–5 с і призводило до загибелі всіх тварин. При профілактичному

введенні тваринам антиаритмічних препаратів за 30 хв до введення хлориду кальцію в групі тварин, яким вводили препарат порівняння, загинули чотири тварини із шести, а в групі, яким вводили аміотрил, — три із шести. Порівнюючи дані, можна сказати, що аміотрил (таблетки) виявив більшу лікувальну активність щодо препарату порівняння: відсоток виживання становив 50 і 33,3 % відповідно.

Тенденцію аміотрилу до підвищення антиаритмічної активності та виживання тварин, очевидно, можна пояснити розширенням впливу аміотрилу на патогенні зони хлоридкальцієвої аритмії завдяки дії активного інгредієнта — тіотриазоліну на обмінні процеси в міокарді.

При аналізі даних антиаритмічної дії при хлоридкальцієвій аритмії та показників гострої токсичності препаратів, стає очевидним, що терапевтичний індекс для аміотрилу та препарату порівняння перебуває в межах 106 та 78 відповідно.

Антиаритмічна активність аміотрилу підтверджена і в дослідах на адреналіновій моделі аритмії, відтвореній на кролях (таблиця).

Введення адреналіну гідрохлориду тваринам контрольної групи призводило до порушення ритму серця вже на першій хвилині — частота серцевих скорочень знизилася до 80 уд/хв, тимчасом як вихідні дані — 260 уд/хв. На першій хвилині виникала брадикардія з політропною шлуночковою екстрасистолією; на третій хвилині спостерігалася фібриляція шлуночків, після чого 60 % тварин гинуло. У тварин, які вижили після введення адреналіну гідрохлориду, на першій хвилині спостерігалось зростання рухової активності (тварини активно рухали головою та вухами), загальне збудження тварин. На 2–3-й хвилині — бокове положення голови, явна атонія м'язів шиї; 5-та хви-

лина — дихання часте, поверхневе, атонія м'язів шиї, відсутній погляд, 15-та хвилина — нормалізація функції дихання, погляд осмислений, атонія м'язів минає, зіниці нормального розміру; 20-та хвилина — відновлення всіх функцій.

Найважливішими електрокардіографічними ознаками адреналінової міокардіодистрофії є зміни синусового ритму, екстрасистолія, зниження зубця R, зміни сегмента ST і зубця T та подовження інтервалу QT.

Профілактичне введення аміотрилу запобігло падінню частоти серцевих скорочень порівняно з контролем на фоні аритмогенного агента. Частота серцевих скорочень у кролів зменшилася від 300 до 240 уд/хв (у межах фізіологічних норм) і перебувала на одному рівні (240–260 уд/хв) до 30-ї хвилини. Симптоми адреналінової аритмії проявлялися незначними змінами електрокардіографічних показників. На нашу думку, аміотрил запобігає біохімічним змінам у міокарді, прискорює відновлення величини ЧСС, внутрішньошлуночкову провідність та збудливість передсердь.

При лікувальному введенні препарату в тварин клінічна картина у перші хвилини аналогічна тій, що і у тварин контрольної групи. Як видно з таблиці, у перші хвилини відбувається падіння ЧСС до 160 уд/хв, зміни вольтажу зубця та інтервалу, але, починаючи з 5-ї хвилини, електрокардіографічні показники повертаються в межі фізіологічної норми й відповідають вихідним даним.

За результатами дослідження ЕКГ можна зробити висновок, що в лікувальному режимі аміотрил запобігає брадикардії, позитивно впливає на провідність у передсердях і шлуночках.

## Висновки

1. Аміотрил більшою мірою, ніж препарат порівняння,

Вплив аміотрилу на показники ЕКГ у кролів при адреналіновій моделі аритмії,  $M \pm m$ 

Термін спостереження, хв	Показники ЕКГ				
	ЧСС, уд/хв	R-R, мс	R, мВ	T, мВ	QRST, мс
Профілактичне введення препарату					
Вихідні дані	300,00±9,67	0,120±0,006	0,126±0,001	0,02±0,00	0,080±0,001
1	260,00±19,35	0,150±0,014	0,093±0,034*	0,023±0,001	0,076±0,001
2	240,00±6,93*	0,146±0,006*	0,090±0,001*	0,023±0,001	0,080±0,001
3	240,0±0,0	0,140±0,006*	0,100±0,006*	0,02±0,00	0,08±0,00
5	240,0±0,0	0,150±0,004*	0,113±0,011	0,02±0,00	0,08±0,00
7	240,0±0,0	0,143±0,004*	0,113±0,004*	0,02±0,00	0,08±0,00
10	240,0±0,0	0,140±0,004*	0,160±0,003*	0,02±0,00	0,08±0,00
20	240,0±0,0	0,13±0,00	0,120±0,008	0,02±0,00	0,075±0,001
30	240,0±0,0	0,115±0,003	0,120±0,004	0,020±0,001	0,08±0,00
Введення препарату з лікувальною метою					
Вихідні дані	285,0±22,3	0,133±0,003	0,093±0,003	0,026±0,004	0,073±0,006
1	180,00±8,22*	0,263±0,064	0,090±0,003	0,030±0,004	0,086±0,006
2	160,00±14,51*	0,210±0,008*	0,080±0,004*	0,023±0,001	0,083±0,004
3	180,0±0,0*	0,196±0,006*	0,073±0,011	0,026±0,001	0,08±0,00
5	220,00±6,45*	0,150±0,011	0,075±0,004*	0,026±0,001	0,08±0,00
7	240,0±0,0	0,136±0,001	0,080±0,003*	0,026±0,001	0,080±0,001
10	240,0±0,0	0,130±0,004	0,08±0,00	0,023±0,001	0,080±0,003
20	240,0±0,0	0,130±0,004	0,084±0,004	0,023±0,001	0,080±0,003
30	240,0±0,0	0,126±0,004	0,090±0,003	0,02±0,00	0,08±0,00
Контроль					
Вихідні дані	260,00±9,03	0,120±0,006	0,116±0,003	0,023±0,001	0,073±0,001
1	80,00±24,19*	0,320±0,012*	0,073±0,006*	0,023±0,001	0,083±0,001
2	120,0±0,0*	0,270±0,022*	0,056±0,001*	0,026±0,001	0,080±0,003
3	160,00±8,06*	0,226±0,019*	0,053±0,001*	0,023±0,003	0,08±0,00
5	180,00±6,45*	0,190±0,006*	0,070±0,004*	0,023±0,001	0,083±0,001
7	200,00±3,22*	0,176±0,003	0,073±0,006*	0,023±0,003	0,086±0,001
10	220,00±4,51*	0,160±0,001	0,080±0,003*	0,023±0,001	0,086±0,003
20	240,0±0,0	0,143±0,003*	0,083±0,006*	0,023±0,001	0,083±0,001
30	240,0±0,0	0,130±0,004	0,086±0,006*	0,023±0,001	0,083±0,001

Примітка. \* — Рівень вірогідності порівняно з вихідними даними,  $P < 0,005$ .

виявляє антиаритмічний вплив на білих мишах і кролях при аритміях різного генезу.

2. Широта терапевтичної дії аміотрилу при хлоридкальцієвій аритмії більша, ніж для препарату порівняння (терапевтичний індекс 106 і 78 відповідно).

3. Комбінований засіб виявляє більш виражену фармако-терапевтичну дію за рахунок розширення впливу його інгредієнтів на різні патогенні зони, зокрема, впливу на обмінні процеси в міокарді.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Дунаев В. В., Крайдашенко О. В., Березин А. Е. Применение нового

кардиопротекторного средства триазиолина в терапии ишемического сердца у лиц старшего возраста // Экспер. и клин. фармакология. — 1996. — № 1. — С. 21-24.

2. Коркушко О. В., Лишевская В. Ю., Шатило В. Б. Применение кордарона в кардиологической практике: Мат-ли I Укр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Порушення ритму серця: вікові аспекти». — К., 2000. — С. 102-126.

3. Купновицька І. Місце аміодарону серед антиаритмічних препаратів у лікуванні аритмій серця // Ліки України. — 2002. — № 6. — С. 26-27.

4. Фармакодинамика и пути поиска кардиотонических лекарственных средств / Н. А. Мохорт, Н. А. Горчакова, А. И. Гриневич, Н. Н. Серединая. — К., 1999. — 128 с.

5. Сулимов В. А. Медикаментозная антиаритмическая терапия с позиций «Сицилианского гамбита» // Рос. мед. журнал. — 1998. — № 3. — С. 46-55.

6. Стефанов О. В. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) // Авіценна. — 2001. — С. 210-222.

7. Ягеньський А. В. Лікування шлуночкових аритмій при серцевій недостатності: роль кордарону // Лікув. та діагностика. — 1999. — № 1. — С. 63-65.

8. Roy D., Talajic M., Dorian P. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. — 2000. — Vol. 342. — P. 913-920.

9. Sim J., McDonald K., Laveri P. Quantitative overview of randomized trials of amiodarone to prevent sudden cardiac death // Circulation. — 1997. — Vol. 96. — P. 2823-2829.

## ОПТИМІЗАЦІЯ АНТИАРИТМІЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ АМІОДАРОНУ ШЛЯХОМ ЙОГО КОМБІНАЦІЇ З ТІОТРИАЗОЛІНОМ

У статті наведено дані про особливості антиаритмічної дії нового комбінованого засобу аміотрилу. Отримані результати свідчать про високу ефективність і достатню безпечність нової комбінації. Дія аміотрилу вивчалася на хлоридкальцієвій і адреналіновій моделі аритмії в мишей і кролів.

**Ключові слова:** аміодарон, тіотриазолін, аритмії, антиаритмічні препарати.

## ANTIARYTHMIC EFFECT OF THE AMIODARONE AND THIOTRIASOLIN COMBINATION

The data on a new combined drug amiotril antiarythmic activity peculiarities are given in the article. Received results testify to high efficacy and sufficient safety of a new combination. Its effect was studied on the chloridcalcii and adrenergic arrhythmia model in mice and rabbits.

**Key words:** amiodarone, thiotriasolin, arrhythmia, antiarrhythmic drugs.

УДК 616.831-002:616.89-008.441.13:616.853

І. М. Ліпко, І. С. Зозуля, *д-р мед. наук, проф.*

## ПІДГОСТРА ЕНЦЕФАЛОПАТІЯ З ЕПІЛЕПТИЧНИМИ НАПАДАМИ ПРИ АЛКОГОЛІЗМІ

*Київська медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика*

Стан алкогольного похмілля, як відомо, активує існуюче фокальне структурне ураження головного мозку, продукуючи періодичні латералізовані епілептиформні розряди (ПЛЕР). Наведимо рідкісний випадок ПЛЕР у хворого з гострою алкогольною інтоксикацією без явної структурної патології головного мозку.

Колеги 45-річного чоловіка, хронічного алкоголіка, помітили його неадекватну поведінку на роботі. Напередодні ввечері він вжив багато горілки. Колеги доставили його з роботи додому. Зі слів сина, того вечора у хворого відмічалася бурмотіння, нездатність виконувати команди. Через 2 год у чоловіка розвинулася слабкість у правих кінцівках. В анамнезі даних про епілептичні напади, падіння, травму голови, головний біль, блювання, гарячку не було. Тієї ж ночі пацієнта було доставлено до клінічної лікарні швидкої допомоги м. Києва.

При надходженні до лікарні пацієнт був у свідомості, пульс

— 105 уд/хв, АТ — 108/84 мм рт. ст. Видимих зовнішніх ушкоджень не було. Увага була зниженою, він не міг виконувати вербальні команди, висловлювався незв'язно (моторна персеверація). Зіниці однакові, реагували на світло. Відмічався парез погляду вправо і правобічний геміпарез силою в 3 бали. Сухожильні та періостальні рефлекси позбавлені. З правого боку підшовний рефлекс вищий. Менінгеальних знаків не виявлено.

Біохімічні показники крові, а саме рівень глюкози, сечовини, креатиніну, калію, натрію були в межах норми. У хворого відмічалися гіпербілірубінемія 50 ммоль/л за рахунок незв'язаного білірубину та значно підвищений рівень АЛТ, АСТ, алкалін фосфатази.

Комп'ютерна томографія головного мозку виявила ознаки церебральної атрофії без структурних, осередкових уражень.

Пацієнту було призначено інфузійну терапію та внутрішньовенно тіамін. Наступно-

го ранку він міг чіткіше виконувати вербальні команди. Сила в правих кінцівках віднови-лась, але було відмічено два епізоди фокальних нападів, які виникли в правих кінцівках та на обличчі. Застосовували карбамазепін як засіб протисудомної терапії.

Електроенцефалографічне дослідження виявило зниження амплітуди основного ритму з періодичними гострими хвилями 125–150 V0,75–1 Гц, що переважало у лівій парієто-окципітальній ділянці з деяким розповсюдженням на праву потиличну ділянку (рисунок).

Магніторезонансне томографічне дослідження показало підсилену візуалізацію мозкових щілин з розширенням бічних шлуночків.

Стан хворого за період перебування в лікарні дещо поліпшився, пацієнт почав краще орієнтуватися, але увага була зниженою. Чоловік міг називати предмети, читати, але не міг писати. Пам'ять на поточні події була зниженою, а на віддалені — збереженою. Судомні



напади в правих кінцівках поступово зменшувались і зникли на п'ятий день перебування хворого в лікарні; ЕЕГ, проведене у той же день, показало краще змодульований основний альфа-ритм з частотою 8–9 Гц без ПЛЕР.

Зважаючи на порушення у хворого когнітивних функцій, транзиторний геміпарез, наявність фокальних судомних нападів, нормального показника МРТ і класичних, притаманних алкоголізму ЕЕГ-змін, було встановлено діагноз підгострої алкогольної енцефалопатії з судомними нападами.

Судомні напади виникають приблизно у 46 % хворих при станах, пов'язаних із гострим алкогольним синдромом [1]. Більшість нападів генералізовані. Переважно пацієнти зі структурними ураженнями головного мозку також мають генералізовані напади [2]. Втім,

у пацієнтів-алкоголіків з підгострою енцефалопатією можуть траплятися фокальні напади за відсутності структурного ураження головного мозку.

Підгостра енцефалопатія з судомними нападами при алкоголізмі (ПЕСНА), за даними світової літератури, вивляється рідко [3–6]. Цей стан відрізняється від інших синдромів, пов'язаних з алкоголізмом. Клінічно він проявляється летаргією, сплутаністю свідомості, повторними фокальними і/або генералізованими нападами із фокальним неврологічним дефіцитом (геміанопсія, геміпарез, афазія) та характерними ЕЕГ змінами. Наявність осередкового неврологічного дефіциту, характерних ЕЕГ змін і нормального МРТ показника дозволяє диференціювати цей стан від інших синдромів, пов'язаних з

алкоголізмом: ЕЕГ дослідження при інших синдромах, пов'язаних з алкоголізмом, може бути нормальним або нехарактерним зниженням вольтажу ритму [2; 7], тимчасом як при ПЕСНА ЕЕГ дослідження виявляє значне сповільнення ритму з періодичними латералізованими епілептиформними змінами.

Вперше ПЛЕР описано Chat-gian і співавторами [8]. Вони асоціюються з різними неврологічними станами, такими як цереброваскулярні захворювання, пухлини, хронічні судомні напади, інфекційні захворювання центральної нервової системи [8; 9]. Механізм виникнення ПЛЕР досить широко дискутується. Одним із механізмів його виникнення вважають наявність ураження білої речовини головного мозку, що спричиняє розгальмовування кори від впливу на

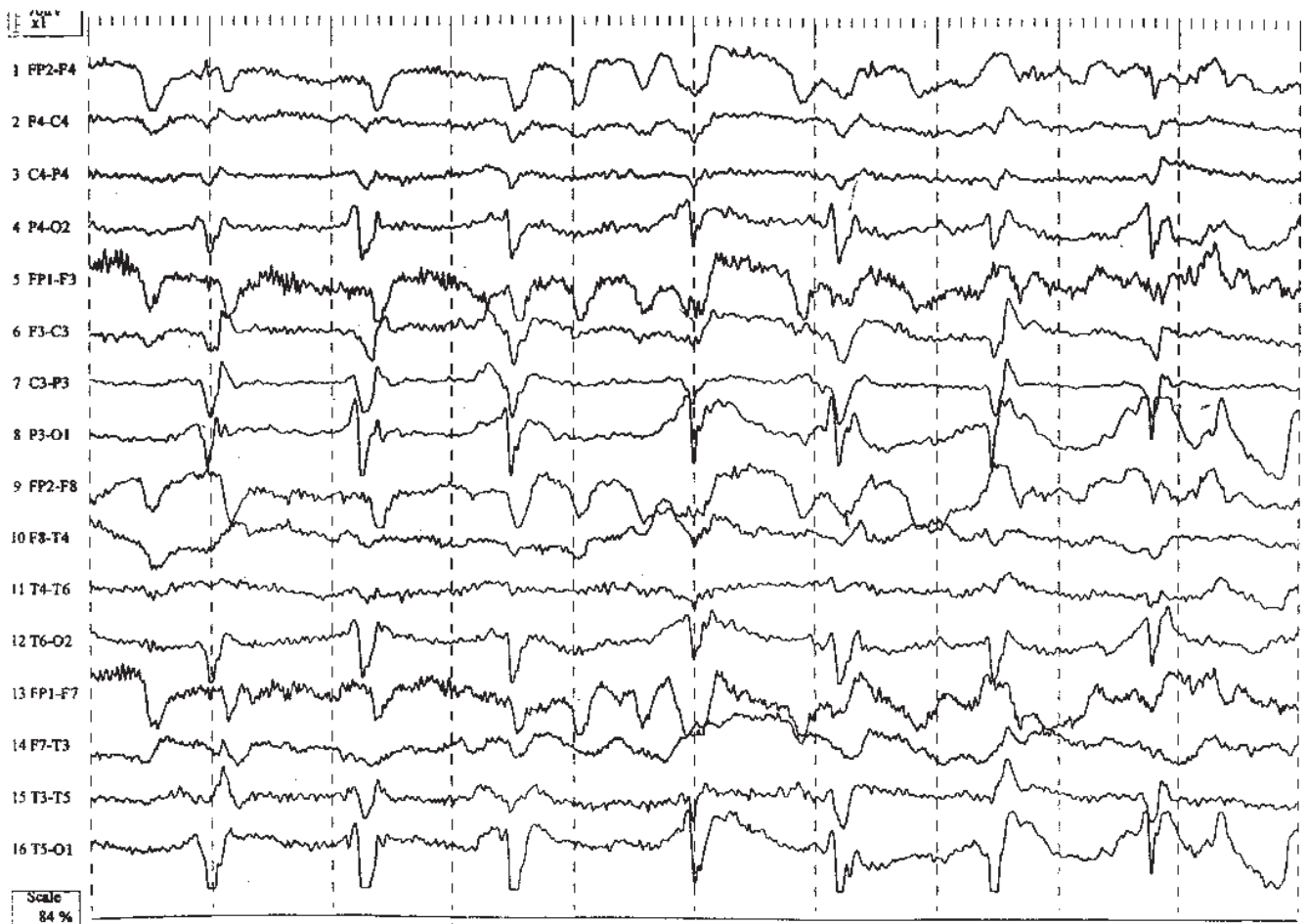


Рисунок. Підгостра енцефалопатія з епілептичними нападами при алкоголізмі

підкіркові структури. Автори припустили, що метаболічні розлади, травма головного мозку, алкогольне отруєння, існуючі конвульсійні напади або фокальне ушкодження головного мозку можуть спричинити розвиток ПЛЕР.

Як відомо, алкоголь прискорює появу ПЛЕР у хворих з фокальною мозковою патологією [10]. У недавно проведеному МРТ дослідженні 8 пацієнтів з ПЛЕР у всіх хворих було виявлено ураження кори головного мозку [11], тимчасом як дослідження головного мозку в усіх відомих випадках ПЕСНА не виявило будь-яких осередкових уражень головного мозку у цих пацієнтів. Дифузні атрофічні зміни головного мозку характерні для більшості хворих на хронічний алкоголізм [10].

Патогенез рідкісного синдрому ПЕСНА остаточно не відомий. Niedermeyer припускає судинну етіологію, але доказів цієї теорії поки що немає. Роль метаболічних порушень за наявності хронічного алкоголізму не може бути визначена. Наш пацієнт мав хронічне захворювання печінки з

підвищеним рівнем білірубину та печінкових ферментів. Однак наявність осередкового неврологічного дефіциту за відсутності структурної патології головного мозку є досить незрозумілим явищем.

Судомні напади при ПЕСНА частково піддаються лікуванню антиконвульсантами, але припинення нападів є поступовим і існує повідомлення про їх повторну появу [3]. Підгостра енцефалопатія з судомними нападами, поєднана з хронічним алкоголізмом, а також інфекцією та зниженням харчування, може бути фатальною.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Alcohol withdrawal syndrome and seizures* / D. H. Essardas, F. J. Santolaria et al. // *Alcohol and Alcoholism*. — 1994. — Vol. 29 (3). — P. 323.
2. *Krause G. L., Niedermeyer E. EEG and seizures in chronic alcoholism* // *Clinical Neurophysiology*. — 1991. — Vol. 78 (2). — P. 97-104.
3. *Subacute encephalopathy with seizures in alcoholics: a clinical electroencephalographic study* / E. Niedermeyer, G. Freund et al. // *Clinical Electroencephalography*. — 1981. — Vol. 12. — P. 113-129.
4. *Borojerdj B., Hungs M., Binick R. Subacute encephalopathy with seizures*

*syndrome* // *Nervenarzt*. — 1998. — Vol. 69 (2). — P. 162-165.

5. *Homma G., Niedermeyer E. Subacute encephalopathy with seizures in alcoholism* // *Nervenarzt*. — 1993. — Vol. 64 (6). — P. 390-393.

6. *Subacute encephalopathy with seizures in alcoholics* / A. Yoshino, H. Yoshimasu et al. // *Nervenarzt*. — 1997. — Vol. 64 (6). — P. 390-434.

7. *Deisenhammer E., Klinger D., Tragner H. Epileptic seizures in alcoholism and diagnostic value of EEG after sleep deprivation* // *Epilepsia*. — 1998. — Vol. 25 (4). — P. 526-530.

8. *Chatrian G. F., Shaw C. M., Leffman H. The significance of periodic lateralised epileptiform discharges in EEG: an electrographic // Clinical and pathological study. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. — 1964. — Vol. 17. — P. 177-193.

9. *Schraeder P. L., Singh N. Seizures disorders following periodic lateralising epileptiform discharges* // *Epilepsia*. — 1980. — Vol. 21 (6). — P. 647-653.

10. *Chu N. S. PLED2s with preexisting focal brain lesion: role of alcohol withdrawal and anoxic encephalopathy* // *Archives of Neurology*. — 1980. — Vol. 37 (9). — P. 551-554.

11. *Raroque Jr. H. G., Purdy P. Lesion localization in periodic lateralised epileptiform discharges: gray or white matter* // *Epilepsia*. — 1995. — Vol. 36. — P. 58-62.

УДК 616.831-002:616.89-008.441.13:616.853

І. М. Ліпко, І. С. Зозуля

#### ПІДГОСТРА ЕНЦЕФАЛОПАТІЯ З ЕПІЛЕПТИЧНИМИ НАПАДАМИ ПРИ АЛКОГОЛІЗМІ

Генералізовані судомні напади є специфічним проявом гострої алкогольної інтоксикації. Алкоголь, як відомо, потенціює генералізовані судоми у хворих з наявністю осередкової мозкової патології. У роботі наведено рідкісний випадок фокальних епілептичних нападів, спричинених алкогольною інтоксикацією у пацієнта без осередкового ураження головного мозку з ЕЕГ ознаками періодичних латералізованих епілептиформних розладів на протилежному боці.

**Ключові слова:** періодичні латералізовані епілептиформні розлади, алкоголізм, фокальні судомні напади.

UDC 616.831-002:616.89-008.441.13:616.853

I. M. Lipko, I. S. Zozulya

#### SUBACUTE ENCEPHALOPATHY WITH SEIZURES IN ALCOHOLISM

Generalized seizures are a common manifestation of acute alcohol intoxication. Alcohol is known to precipitate generalized seizures in patients with focal brain pathology. A rare case of focal seizures precipitated by alcohol in patients without an underlying focal brain lesion is reported. Electroencephalography showed periodic lateralized epileptiform discharges on the side contra lateral to the focal motor fits.

**Key words:** periodic lateralized epileptiform discharges, alcoholism, focal seizures.

## СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ ЗМЕНШЕННЯ ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ВАГІТНИХ, ІНФІКОВАНИХ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСОМ

Одеський державний медичний університет

Важливість проблеми внутрішньоутробних інфекцій обумовлена негативним впливом на перебіг пологів, вагітності і післяпологового періоду. Вони є причиною всього спектра перинатальної патології — інфекційних захворювань плода, ембріопатій, фетопатій, затримки внутрішньоутробного розвитку, невиношування, мертвонародження [1; 2; 7; 11]. Цитомегаловіруси є найчастішою причиною інфекційного ураження людини та, на відміну від інших інфекцій, здатні передаватися від матері до плода, навіть якщо мати була інфікована багато місяців або років тому [1; 3; 5; 6; 9].

Сучасні можливості лікування цитомегаловірусної інфекції (ЦМВ-інфекції) під час вагітності полягають в такому: використання антивірусних препаратів (ганцикловір, фоскарнет), препаратів інтерферону (лаферон, віферон) і серотерапія, яка передбачає використання специфічних гіперімунних анти-ЦМВ імуноглобулінів людини (імуноглобулін антицитомегаловірусний людини рідкий, цитотект, цитогам) [7; 8]. Застосування антицитомегаловірусних хіміопрепаратів під час вагітності протипоказане через їхню токсичність, у зв'язку з чим пріоритетного значення набуває серотерапія [4; 6; 7; 9].

Обгрунтуванням серотерапії вірусних інфекцій є концепція процесу нейтралізації вірусів антитілами як основного механізму реалізації гуморального імунітету при вірусних інфекціях. Відомо, що віруснейтралі-

зуючі антитіла є важливою ланкою специфічної імунологічної реакції при ЦМВ-інфекції. Під впливом антитіл відбувається активація клітин-кілерів, посилюється фагоцитарна активність, активізується система комплементу за класичним зразком і реакція антитілозалежної цитотоксичності. Імуномодуючий вплив обумовлений здатністю зв'язуватися з вірусними антигенами на поверхні інфікованих клітин, що призводить до їх блокування і неможливості розпізнавання Т-клітинами хазяїна [7; 9; 10].

Метою даного дослідження було встановлення можливості зниження перинатальної патології за допомогою застосування імуноглобуліну антицитомегаловірусного людини в комплексному лікуванні вагітних жінок, інфікованих ЦМВ-інфекцією.

### Матеріали та методи дослідження

За результатами скринінгового обстеження на TORCH-інфекції було виявлено 36 вагітних жінок із серологічним підтвердженням цитомегаловірусної інфекції. При вірусологічному обстеженні у 5 (13,88 %) визначена гостра форма ЦМВ-інфекції. Обстеження проводили до і після проведення специфічного лікування (через 20 днів після останнього введення препарату) методом імуноферментного аналізу на тест-системах «Векто-ЦМВ-IgM-стрип» і «Векто-ЦМВ-IgG-стрип» (м. Новосибірськ, Росія) в одній і тій самій лабораторії.

Стан імунологічних змін виявляли шляхом дослідження вмісту CD4<sup>+</sup> і CD8<sup>+</sup>. Додатково було проведено бактеріологічне дослідження вмісту піхви, кольпоцитологічне дослідження, кардіотокографію, ультразвукове дослідження з обов'язковою фетометрією та плацентометрією, дослідженням ультразвукових характеристик навколоплідних вод, доплерометрію судин фетоплацентарного комплексу.

Всім вагітним із ЦМВ-інфекцією проводилося комплексне лікування, що містило специфічний імуноглобулін, етіотропну протимікробну терапію, препарати, спрямовані на поліпшення матково-плацентарного кровообігу, коректори порушень мікробіоценозу піхви і лікування супутньої акушерської та екстрагенітальної патології. Імуноглобулін антицитомегаловірусний людини рідкий був застосований за такою схемою: 1,5 мл (1 доза) внутрішньом'язово (після закінчення періоду плацентадії) 4–5 разів кожні 3–5 днів, два або три курси протягом вагітності.

### Результати дослідження та їх обговорення

У 32 (88,88 %) пацієнток було виявлено обтяжений акушерський анамнез (14 — мимовільні викидні, 8 — передчасні пологи, 2 — уроджені вади розвитку дітей, 1 — антенатальна загибель плода, 5 — затримка внутрішньоутробного розвитку плода, 2 — завмерла вагітність).

Більшість вагітних жінок не мали скарг, за винятком 2



(5,55 %) пацієнок, які відмічали наявність періодичного головного болю, не пов'язаного з підвищенням артеріального тиску. У 5 (13,88 %) пацієнок було виявлено симптоми гострої респіраторної інфекції.

В результаті клінічного обстеження ознаки загрози переривання вагітності різноманітної етіології були наявні у 17 (47,22 %) пацієнок. Хронічна фетоплацентарна недостатність (ХФПН) у стадії компенсації підтверджена у 23 (63,83 %) пацієнок параклінічними методами. У 9 (25 %) пацієнок — маловоддя, у 7 (19,44 %) — багатоводдя, зміни акустичної густини навколоплідних вод — у 11 (30,55 %). Гіпертрофію плаценти діагностовано у 19 (52,77 %) жінок.

Бактеріологічне дослідження встановило поєднання ЦМВ з іншою патогенною флорою (дріжджоподібними грибами, хламідіями, мікоплазмами, уреоплазмами) у 27 (75 %) жінок.

У 5 (13,88 %) спостереженнях виявлено наявність антитіл до фосфоліпідів. Це, можливо, підтверджує тезу щодо тропізму ЦМВ до імунокомпетентних клітин, що при змінах імунологічної реактивності створює умови для розвитку антифосфоліпідного синдрому та пов'язаних з ним ускладнень вагітності.

Середній рівень анти-ЦМВ-IgG становив до лікування  $314,28 \pm 29,38$ , анти-ЦМВ-IgM —  $94,00 \pm 0,07$ . Після проведеного комплексного лікування із застосуванням специфічної серотерапії спостерігалось статистично вірогідне зниження рівня IgM (таблиця). Від-

Таблиця

Динаміка стану імунологічних змін

Показники	До лікування	Після лікування
IgM	$157,57 \pm 13,00$	$48,00 \pm 9,85$
IgG	$314,28 \pm 29,38$	$128,00 \pm 18,34$
CD4 <sup>+</sup>	$54,25 \pm 1,34$	$48,86 \pm 1,62$
CD8 <sup>+</sup>	$12,83 \pm 0,77$	$11,97 \pm 0,58$

значено також тенденцію до зниження рівнів CD4<sup>+</sup> і CD8<sup>+</sup>.

Під впливом специфічної серотерапії встановлено регресію ознак загрози переривання вагітності (об'єктивно та за даними кольпоцитологічного дослідження) у 15 (41,67 %) пацієнок. Поліпшення функціонального стану матково-плацентарного кровообігу підтверджено даними доплерометрії при ультразвуковому дослідженні (визначено нормалізацію лінійної швидкості кровообігу, індексів резистентності й пульсативності) у 19 (52,77 %) вагітних жінок. Відбулося відновлення кількісних та якісних характеристик навколоплідних вод у всіх спостереженнях. В результаті проведеного лікування товщина плаценти та її ехографічні характеристики відповідали терміну гестації у 32 (88,88 %) жінок, у 4 (11,11 %) — зареєстрована тенденція до регресії товщини плаценти. Покращився стан внутрішньоутробного плода відповідно до даних кардіотокографічного дослідження (до 8 балів за шкалою Фішера) у 30 (83,33 %) пацієнок.

Пологи відбулися вчасно у 34 (94,44 %) пацієнок. Серед них оперативне втручання здійснено у 2 (5,55 %) пацієнок. Передчасні пологи відбулися у 2 (5,55 %) жінок.

Стан новонароджених оцінювали за шкалою Апгар. Середній показник становив  $(7,33 \pm 0,11)$  бала. Клінічних ознак внутрішньоутробної інфекції не діагностовано. Згідно з даними лабораторного обстеження, у 3 (8,33 %) новонароджених було виявлено зміни, які могли свідчити про перинатальне інфікування, що потребувало подальшого динамічного вірусологічного обстеження.

### Висновки

Отримані дані свідчать про досить високу клінічну ефективність застосування специ-

фічного антицитомегаловірусного імуноглобуліну в комплексному лікуванні вагітних жінок, інфікованих цитомегаловірусною інфекцією. Результати імунологічного обстеження вагітних встановили вірогідне покращання показників клітинних і гуморальних захисних реакцій у результаті проведеного лікування. Застосування препарату дозволило у переважній більшості (94,44 %) випадків доносити вагітність до терміну пологів, значно знизити очікуваний рівень перинатальної патології у жінок групи високого ризику та скоротити групу ризику щодо внутрішньоутробного інфікування плода вірусом цитомегалії. Можна також припустити, що відсоток оперативних втручань під час пологів був значно знижений у результаті успішного лікування та профілактики ХФПН, та нормалізації адаптаційних можливостей плода.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Степанківська Г. К., Дриць Т. М. Сучасні погляди на етіологію, патогенез та діагностику внутрішньочеревних інфекцій плода // ПАГ. — 1996. — № 5-6. — С. 81-83.
2. Внутриутробное инфицирование плода вирусом цитомегалии и субклиническая форма инфекции у новорожденных / С. Г. Чешик, Н. А. Мальшев, Л. Д. Досев и др. // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. — 1995. — № 2. — С. 20-24.
3. Цитомегаловирусная инфекция у пациенток с привычным невынашиванием беременности / В. М. Сидельникова, Л. Г. Дадалян, Л. В. Ванько, Г. Т. Сухих // Акушерство и гинекология. — 1996. — № 4. — С. 21-24.
4. Прогностическое значение маркеров герпетической инфекции у женщин с осложненным течением беременности / О. В. Островская, М. А. Власова, Д. Х. Ян, Л. В. Максимчук // Там же. — 2000. — № 2. — С. 52-54.
5. Пустотина О. А., Бубнова Н. И. Диагностика внутриутробной инфекции (компоненты послета и амниотической жидкости) // Там же. — 1999. — № 4. — С. 3-5.
6. Использование набора современных методов исследования для экспресс-диагностики герпесвирус-



ной инфекции в клиническом материале гинекологического, офтальмологического и стоматологического профиля / Н. Д. Львов, А. А. Никитина, П. Г. Свешников и др. // Герпетические инфекции (диагностика и лечение): Сб. науч. труд. — М., 1990. — С. 5-14.

7. Серов В. Н., Манухин И. Б., Кузьмин В. Н. Цитомегаловирусная инфекция в патологии беременности и плода // ПАГ. — 1997. — № 6. — С. 16-19.

8. *Терапия цитомегаловирусной инфекции во время беременности* / И. Б. Манухин, И. Ю. Кокая, Т. П. Захарова, Т. П. Крапошина // Журн. акушерства и женских болезней. Спецвыпуск. — 1998. — С. 52.

9. *Furione M., Middeldorp J., Gerna G. Validation of clinical application of cytomegalovirus plasma DNA load measurement and definition of treatment criteria by analysis of correlation to antigen detection* // J. Clin. Microbiol. — 2004. — Vol. 42. — P. 498-504.

10. *Human papillomavirus, cytomegalovirus, and adeno-associated virus infections in pregnant and nonpregnant women with cervical intraepithelial neoplasia* / K. Husnjak, M. Matovina, N. Milutin et al. // J. Clin. Microbiol. — 2004. — Vol. 42. — P. 1341-1344.

11. *Prenatal diagnosis of congenital human cytomegalovirus infection in amniotic fluid by nucleic acid sequence-based amplification assay* / M. G. Revello, D. Lilleri, M. Zavattoni et al. // J. Clin. Microbiol. — 2003. — Vol. 41. — P. 1772-1774.

УДК 618.3:616-022:578.825.12

В. Г. Марічереда, Т. І. Пермінова

#### СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ ЗМЕНШЕННЯ ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ВАГІТНИХ, ІНФІКОВАНИХ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСОМ

Мета дослідження — встановити можливість зниження перинатальної патології за допомогою використання імуноглобуліну антицитомегаловірусного людини у комплексному лікуванні вагітних жінок, інфікованих цитомегаловірусною інфекцією. Усім вагітним проводилося комплексне лікування із застосуванням специфічного імуноглобуліну (імуноглобулін антицитомегаловірусний людини). Після проведення терапії було встановлено досить високу клінічну ефективність застосування запропонованого комплексу.

**Ключові слова:** перинатальна патологія, вагітність, цитомегаловірусна інфекція, імуноглобулін антицитомегаловірусний людини.

UDC 618.3:616-022:578.825.12

V. G. Marichereda, T. I. Perminova

#### MODERN POSSIBILITIES OF PERINATAL PATHOLOGY DECREASING IN PREGNANT WOMEN, INFECTED WITH CYTOMEGALOVIRUS

The aim of investigation was to reveal the possibilities of perinatal pathology decreasing by means of anticytomegalovirus immunoglobulin using in complex treatment of pregnant women infected with cytomegalovirus infection. The complex treatment included anticytomegalovirus immunoglobulin usage. The clinical effectiveness of the proposed treatment was revealed after the treatment.

**Key words:** perinatal pathology, pregnancy, cytomegalovirus infection, anticytomegalovirus immunoglobulin.

УДК 615.372:616.831-009.12

М. А. Годзієв

## ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ БОТУЛІНІЧНОГО ТОКСИНУ ТИПУ А В ОРТОПЕДИЧНОМУ ЛІКУВАННІ ДЕФОРМАЦІЙ СТОП ПРИ СПАСТИЧНОМУ ЦЕРЕБРАЛЬНОМУ ПАРАЛІЧІ

Одеський державний медичний університет

Актуальність проблеми лікування спастичного церебрального паралічу (СЦП) зумовлена як високою частотою захворювання — від 2,5 до 4,5 на 1000 новонароджених [1], так і тяжкістю самого захворювання, що стає, як правило, причиною інвалідизації дитини. В період формування спастичних установок і контрак-

тур, що передують резидуальній стадії, тривалий час єдиним ортопедичним засобом лікування вважався метод етапного гіпсування. Однак низька ефективність цього методу викликала незадоволення ортопедів — тривале перебування в гіпсових пов'язках негативно впливає на загальний стан дитини, знижує рухові

навички, спричиняє м'язову атрофію та інші післяімобілізаційні зміни [2-4].

За останні роки з'явилися принципово нові можливості консервативного лікування спастичних деформацій із застосуванням препаратів ботулінічного токсину типу А (ВТХ-А), які належать до міорелаксантів локальної дії. Не-

зважаючи на досить розповсюджені відомості щодо застосування цих препаратів у терапії СЦП в іноземних джерелах [5; 6], немає обґрунтованих ортопедичних показань та протипоказань до цих препаратів, методики їх застосування та подальшого ортопедичного лікування (гіпсові пов'язки, ортези, ортопедичне взуття). У вітчизняній літературі це питання зовсім не висвітлюється.

Виходячи з вищезазначеного, ми поставили перед собою мету — вивчити можливості застосування препаратів ботулінічного токсину типу А в ортопедичному лікуванні спастичних деформацій стоп.

### Матеріали та методи дослідження

Дослідження було проведено на 27 хворих на СЦП у формі спастичної диплегії (20 хворих) і спастичної геміплегії (7 хворих) віком 3,5–8 років, обох статей. У 20 хворих на спастичну диплегію відмічалася еквіноплосковальгусна деформація стопи (ЕПВДС), у хворих на спастичну геміплегію — еквіноварусна (ЕВДС) з приведенням переднього відділу стопи.

Ступінь спастичності м'язів визначали за модифікованою шкалою спастичності Ashworth [6]. До лікування у більшості хворих (18 пацієнтів) було визначено 3-й ступінь спастичності м'язів, які беруть участь у створенні деформації стоп, що відповідає динамічній спастичній контрактурі. У 9 пацієнтів відмічався 4-й ступінь спастичності.

У всіх хворих детальніше вимірювали об'єм рухів у гомілковому суглобі, вважаючи за нормальні такі загальноприйняті значення: розгинання — 20°, згинання — 45°, нейтральне положення стопи під кутом 90° до осі гомілки. У всіх хворих відмічалася відсутність активного розгинання, пасивне розгинання у хво-

рих із 3-м ступенем спастичності досягало нейтрального положення стопи при випрямленій гомілці, у хворих з 4-м ступенем нейтральне положення стопи досягалося тільки у положенні згинання в колінному суглобі, що свідчило про початок функціональних змін у литковому м'язі.

У 18 хворих до ін'єкції та після закінчення курсу лікування (через 1 міс після ін'єкції) проводили відеоаналіз ходіння, у 7 — через 6 міс після ін'єкції. Проводилася зйомка ходіння пацієнта босоніж по спеціальній доріжці у бічному ракурсі. Зображення відцифровувалося та у сповільненому темпі оцінювалося за допомогою комп'ютера. Початковий контакт стопи у фазі опори встановлювали, користуючись шкалою, поданою у табл. 1 [7].

Поліпшення на 1 бал згідно з даною шкалою відмічалася нами як таке, що має значення.

Процедуру проводили перед курсом комплексного відновного лікування на базі Одеського центру реабілітації дітей-інвалідів (за 2–4 дні до початку курсу).

Для ін'єкції застосовували препарат ботулінічного токсину типу А «Диспорт» французької фірми «Бофур Ібсен». М'язи-мішені та середні дози препарату наведено у табл. 2.

Вміст флакона препарату (500 ОД) розчиняли у 2 мл 0,9%-го розчину натрію хлориду. Ін'єкції виконували інсуліновими шприцями з незнімними голками (кожен шприц

Таблиця 1  
Оцінка початкового контакту стопи за даними відеоаналізу

Початковий контакт стопи	Оцінка, бали
Нормальний контакт п'яткою	0
Контакт стопою	1
Носок, потім п'ятка	2
Ходіння на носках (легкий ступінь)	3
Ходіння на носках (тяжкий ступінь)	4

вміщував 250 ОД препарату). Процедуру виконували дитині у лежачому положенні в амбулаторних умовах. Під час ізометричного скорочення м'яза виявляли потрібну точку та виконували ін'єкцію. Введення препарату — неболісна процедура завдяки малому об'єму розчину та маленькому діаметру голки, без додаткової анестезії. Місце введення препарату обробляли антисептиком. В післяін'єкційному періоді з початку його дії підтримували правильне положення нижніх кінцівок ортезами з полівіку та поліетилену, шиною-розпіркою Віленського протягом 6–8 тиж. У подальшому всіх пацієнтів було забезпечено ортопедичним взуттям та устілками.

### Результати дослідження та їх обговорення

Усі хворі перенесли процедуру легко. Ускладнень не було. Побічні явища спостерігалися в двох випадках у дітей віком 3,5 і 4 роки з масою тіла менше 17 кг: протягом друго-

Таблиця 2  
М'язи-мішені та середні дози препарату, що застосовувалися

Вид деформації	Кількість деформацій	М'яз-мішень	Доза, ОД
Еквінус (плантарне згинання стопи)	27	<i>m. gastronemius</i> <i>m. soleus</i>	250–300
Плосковальгусна деформація	20	<i>mm. peroneus longus</i> <i>et brevis</i>	150–200
Варусна деформація	7	<i>m. tibialis posterior</i> <i>m. flexor hallucis longus</i>	150–300

го тижня в них відмічалася загальна м'язова слабкість, яка минала самостійно і не позначалася на самопочутті дитини (курс лікування не переривався). У першому випадку загальна доза була максимальною (1000 ОД), хоча й не перевищувала розрахункову.

На 4–6-й день після ін'єкції в усіх пацієнтів реєструвалося клінічне поліпшення, яке відмічали й самі діти, й їхні батьки. Воно виражалася в прогресуючому зниженні спастичності ін'єктованих м'язів, збільшенні об'єму активних і пасивних рухів у гомілковому суглобі (рисунок). У більшості хворих це супроводжувалося

підвищенням загальної рухової активності (хворі знаходилися в русі більшу, ніж раніше, частину дня).

Через місяць після ін'єкції в усіх пацієнтів з 3-м ступенем спастичності спостерігалася її зниження до 2-го й 1-го ступеня. Позитивний перебіг (хоча й меншою мірою) спостерігався і у хворих з ознаками фіксації спастичних контрактур нижніх кінцівок. Це було пов'язано з тим, що ступінь фіксації контрактур у цих пацієнтів був незначним, у м'язках тканинах нижніх кінцівок (особливо у м'язовій) ще не розвинулися значні патоморфологічні зміни, які б призвели до

фізіологічного скорочення м'язів [2; 3].

Зміни спастичності корелювали зі зміною об'єму рухів у гомілковому суглобі. Досягнення дорсального розгинання у 5–10° вважалося добрим функціональним результатом. Цього вдалося досягти у 19 хворих через 1 міс після ін'єкції, в 11 дітей досягнутий об'єм розгинання залишався через 6 міс після ін'єкції.

Дані відеоаналізу підтверджувалися результатами інших досліджень. Виражений позитивний результат був стійким і зберігався протягом 4 тиж. У 6 міс результат дещо знижувався, однак дія лікарського засобу значною мірою зберігалася. Нормальне перекочування стопи у фазі опори у хворих на СЦП практично неможливе через особливості рухового стереотипу. Тому ми вважали добрим результатом будь-який первинний контакт стопою, в якому є опора на п'ятку (табл. 3). Це три перших варіанти початкового контакту стопи у цій фазі (1–3 бали).

У 7 пацієнтів через 3–5 міс після першої ін'єкції було виконано повторну ін'єкцію ВТХ-А. У 10-річної дитини загалом протягом двох років було застосовано три лікувальні комплекси, які включали ін'єкції ВТХ-А в м'язи гомілки. В усіх випадках, крім одного, повторна ін'єкція давала кращий та стійкіший функціональний результат.

У двох пацієнтів віком 5 і 7 років хірургічне лікування все ж таки було необхідним, але терміни його виконання вдалося значно відсунути (до 8–10 років). При цьому в обох випадках вдалося обмежитися операцією малотравматичної Z-подібної ахіллопластики й уникнути складних кістково-пластичних коригувальних втручань.

### Висновки

Використання лікарського препарату ВТХ-А Диспорт в ортопедичному лікуванні спа-

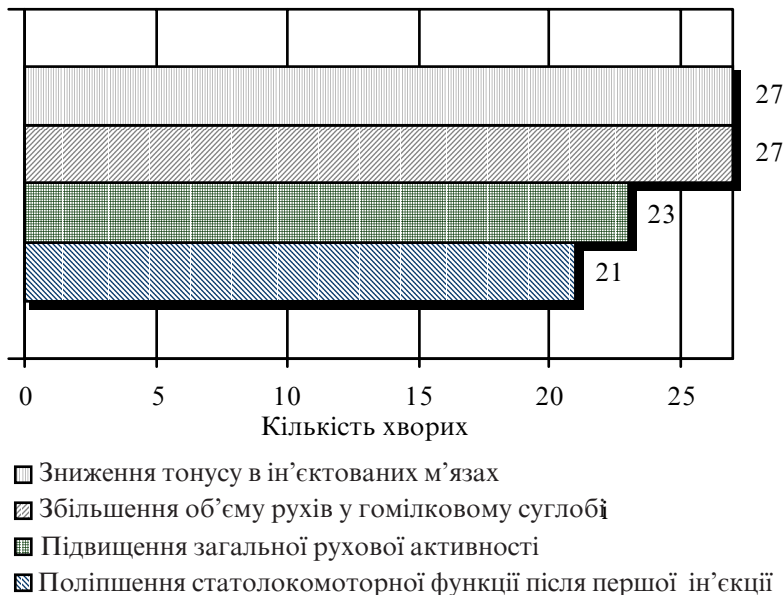


Рисунок. Вплив ВТХ-А на функціональні показники рухової системи хворих на СЦП, n=27

Таблиця 3

### Оцінка початкового контакту стопи за даними відеоаналізу

Початковий контакт стопи, бали	До ін'єкції	2-й тиждень	4-й тиждень	6-й міс
Нормальний контакт п'яткою	0	5	6	2
Контакт стопою (1)	2	1	8	1
Носок, потім п'ятка (2)	10	3	3	2
Ходіння на носках (легкий ступінь) (3)	4	0	1	2
Ходіння на носках (тяжкий ступінь) (4)	2	0	0	0
Разом	18	9	18	7

стичних деформацій стоп на ґрунті СЦП дозволяє значно поліпшити функціональні можливості хворих і біомеханіку стопи, створити вигідніші функціональні умови для розвитку скелета стопи. Комплексне консервативне лікування з застосуванням ВТХ-А у ранньому віці, до розвитку фіксованих контрактур і функціональних змін у м'язах, приводить до поліпшення результатів і дозволяє відкласти здійснення хірургічних втручань, зробити їх менш обсяжними, технічно простішими й такими, що легше переносяться пацієнтами.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Детские церебральные параличи. Основы клинической реабилитационной диагностики* / В. И. Козьякин, М. А. Бабадаглы, С. К. Ткаченко, О. А. Качмар. — Львів: Медицина світу, 1999. — 295 с.
2. *De Luca P. A.* The musculoskeletal management of children with spastic cerebral palsy // *Pediatric Clinics of North America*. — 1996. — N 43. — P. 1135-1150.
3. *Пчеляков А. В., Годзієв М. А.* Патоморфологічні зміни в тканинах нижніх кінцівок при спастичному церебральному паралічу // *Одес. мед. журнал*. — 2002. — № 1 (69). — С. 69-71.
4. *Журавлєв А. М.* Система хирургической коррекции позы и ходьбы при детском церебральном параличе:

Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1999. — 56 с.

5. *Dabney K. W., Lipton G. E., Miller F.* Cerebral palsy // *Curr. Opin. Pediatr.* — 1997. — N 9 (1). — P. 81-88.

6. *Metaxiotis D., Siebel A., Doederlein L.* Repeated botulinum toxin A injections in the treatment of spastic equinus foot // *Clin. Orthop.* — 2002. — N 394. — P. 177-185.

7. *Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое испытание эффективности ботулинического токсина в лечении нарушений походки при церебральном параличе* / Т. Ubhi, В. В. Bhakta, Н. L. Ives et al. // *Сборник статей по препарату Диспорт (новые публикации)*. — М.: Бюфур Ипсен, 2002. — С. 12-34.

УДК 615.372:616.831-009.12

М. А. Годзієв

#### ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ БОТУЛІНІЧНОГО ТОКСИНУ ТИПУ А В ОРТОПЕДИЧНОМУ ЛІКУВАННІ ДЕФОРМАЦІЙ СТОП ПРИ СПАСТИЧНОМУ ЦЕРЕБРАЛЬНОМУ ПАРАЛІЧІ

Були проведені дослідження ефективності використання препаратів ботулінічного токсину типу А (ВТХ-А) в ортопедичному лікуванні деформації стоп при спастичному церебральному паралічі (СЦП). Було виявлено, що при динамічних деформаціях стоп ін'єкції препаратів ВТХ-А в м'язи, що зумовлюють деформацію стопи у хворого, призводять до зниження спастичності м'язів за шкалою Ashworth, збільшення об'єму рухів у гомілковому суглобі, поліпшення біомеханічних показників стопи. При фіксованих деформаціях позитивний ефект був значно нижчим. Лікування препаратом показано в ранньому віці до розвитку фіксованих деформацій стоп і функціональних змін у м'язах гомілки.

**Ключові слова:** спастичний церебральний параліч, диспорт.

UDC 615.372:616.831-009.12

М. А. Godziyev

#### ORTHOPEDIC MANAGEMENT OF FEET DEFORMITIES IN SPASTIC CEREBRAL PALSY WITH BOTULOTOXIN DRUGS

A clinical research of efficacy of botulotoxin A medicines (BTX-A) application in the orthopedic treatment of spastic feet deformities was carried out. It was defined that injections of BTX-A medicines in the case of dynamic feet deformities (Dysport) caused lowering of spasticity by Ashworth scale, increasing in range of movement in ankle joint, improvement in biomechanical abilities of the foot. But in the case of fixed feet deformities the results were less positive. So, BTX-A medicines are effective in orthopedic management of spastic feet deformities before they are fixed.

**Key words:** spastic cerebral palsy, dysport.

УДК 616.831-009.11-053.2-085.821/838

Н. М. Кухар, С. І. Лазарєва

## ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ СУ-ДЖОК ТЕРАПІЇ ТА ГРЯЗЕЛІКУВАННЯ НА ФОНІ ЗАГАЛЬНОПРИЙНЯТОЇ САНАТОРНО-КУРОРТНОЇ ТЕРАПІЇ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА СПАСТИЧНІ ФОРМИ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПАРАЛІЧУ

*Одеський державний медичний університет*

Проблема органічних уражень нервової системи у дітей, зокрема дитячих церебральних паралічів (ДЦП), є однією

з найактуальніших у дитячій неврології та реабілітації. Це зумовлено значною поширеністю органічних уражень не-

рвової системи, складністю та багатогранністю клінічних проявів і патофізіологічних механізмів їх розвитку, тяжкі-



стю та високим відсотком інвалідизації, складнощами лікування та реабілітації дітей з такою багатосистемною патологією. Важливою патогенетичною ланкою розвитку ДЦП є порушення просторово-топографічної орієнтації тіла дитини внаслідок дисфункції м'язово-тонічного балансу та змін опорно-рухового апарату, а також запізнілої патологічної вертикалізації організму [1]. За даними літератури, більш ніж у 60 % дітей, які страждають на це захворювання, спостерігаються серйозні порушення функцій вегетативної нервової системи [1–3]. Найчастіше діти, які страждають на ДЦП, відрізняються підвищеною плаксивістю, драгтивністю, агресивністю та емоційною нестійкістю, а такі прояви, як підвищена пітливість, нудота, слинотеча зустрічаються більш ніж у половині таких хворих.

Метою нашої роботи було визначення ефективності застосування Су-Джок терапії та грязелікування у дітей з ДЦП залежно від послідовності їх застосування, на фоні загальноприйнятого лікування.

#### **Матеріали та методи дослідження**

Су-Джок терапія — це інтерпретація акупунктури, що використовує кисть і стопу як своєрідне дистанційне керування для лікування хвороб. Ця система лікування має кілька рівнів. Робота проводилася з використанням першого — фізичного — рівня лікування, що полягає в звичайній стимуляції зон відповідності на кистях рук і стоп. Кисть і стопа являють собою різні системи і є самостійними, але, незалежно від того, яку з них ми обираємо, результат лікування, як правило, позитивний. Поєднання ж двох систем збільшує ефективність лікування [4].

Процедура проводилася протягом 3–4 хв, на курс 6–8 про-

цедур. Зони масажу підбиралися для кожної дитини індивідуально, залежно від тяжкості її стану, етапу лікування і локалізації ураження.

Грязі стимулюють симпатичну нервову систему і продукцію глюкокортикоїдів та катехоламінів надниркових залоз, а також секрецію гонадотропних гормонів. Зростання активності гіпофіз-адреналокортикальної системи настає після деякого зниження її в середині курсу пелоїдотерапії, а в подальшому — змінюється підвищенням тону парасимпатичної нервової системи. В результаті активації гормональної ланки симпатоадреналової системи підвищується її адаптаційно-трофічна функція і формується довгострокова адаптація до різноманітних факторів зовнішнього середовища.

Подразнення термомеханочутливих структур шкіри пелоїдом обумовлює формування в сегментарних і підкіркових структурах головного мозку рефлекторних реакцій, які замикаються на різних системах і органах. У результаті поєднаної дії термічного і механічного факторів грязі виникає гальмування діяльності центральної нервової системи та зміна співвідношення гальмівних і збуджувальних процесів у корі. Активація вищих центрів симпатичної, а згодом парасимпатичної нервової системи призводить до зниження тону спазмованих судин і м'язів та збільшення обсягу рухів в ушкоджених суглобах [5].

Лікування грязьовими аплікаціями проводилося таким чином: напівпроникні пакети із синтетичної тканини, заповнені лікувальною гряззю, попередньо нагрівали до температури 38–39 °С і накладали на паретичні кінцівки та сегментарні зони. Після цього над ними на відстані 15–20 см встановлювали процедурний нагрівач з метою підтримання

постійної температури грязьових пакетів. Тривалість процедури 8–10 хв, на курс 6–8 процедур.

Під спостереженням перебувало 112 дітей обох статей віком від 2 до 7 років, хворих на спастичні форми церебрального паралічу. Спастична диплегія — 54 (48,2 %) дитини, геміплегія — 33 (29,5 %), подвійна геміплегія — 26 (23,3 %) хворих. Для визначення найефективнішого застосування указаних методів діти були розподілені на три групи. Перша група (38 дітей) одержувала Су-Джок масаж за 30 хв до процедури грязелікування на фоні загальноприйнятої терапії. Друга група (39 дітей) — Су-Джок масаж було призначено через 30 хв після процедури грязелікування на фоні загальноприйнятої терапії. Третя група (35 дітей) отримувала лише загальноприйняте лікування: лікувальна гімнастика, бальнеотерапія, масаж, апаратна фізіотерапія.

При надходженні до санаторію у дітей відзначалися утруднення під час ходьби, слабкість м'язів кінцівок, обмеження навичок самообслуговування.

Для визначення ступеня рухових порушень і здатності до активних рухів проводилося комплексне клініко-неврологічне обстеження (таблиця), що дозволяло оцінити за п'ятибальною шкалою характер паретичних порушень, наявність і ступінь гіпертону, ступінь збереження тонічних рефлексів, що формують патологічний руховий стереотип та об'єм активних рухів [6].

Визначення стану вегетативної нервової системи проводили за допомогою оціночної шкали вегетативного тону [2].

Таке комплексне обстеження проводилося двічі: одразу після надходження на санаторно-курортне лікування і після проведеної відновлювальної терапії.

Бальна оцінка клініко-неврологічних показників

Бали	Характеристика парезу	Характеристика гіпертонусу	Характеристика патологічних рефлексів	Об'єм активних рухів
5	Відсутність активних рухів	Динамічна контрактура	Збереження усіх тонічних рефлексів періоду новонародження, що формують патологічний руховий стереотип	10 % нормального об'єму
4	Ледь помітне скорочення м'язів	Різке підвищення тону	Збереження окремих тонічних рефлексів, часткове подолання впливу тонічних рефлексів на верхні кінцівки	25 % нормального об'єму
3	Наявність можливості активних рухів	Помірне підвищення тону	Збереження окремих тонічних рефлексів, подолання впливу тонічних рефлексів на верхні і нижні кінцівки тривалий час	50 % нормального об'єму
2	Легке зниження сили	Легке підвищення тону	Збереження одного з основних тонічних рефлексів, що переборюється хворим	75 % нормального об'єму
1	Відсутність патології	Відсутність підвищення тону	Відсутність тонічних нескорочених рефлексів	Відповідність нормі

### Результати дослідження та їх обговорення

Первинне обстеження дітей трьох груп дало такі результати: при характеристиці парезу середній бал у першій групі становив 3,93, у другій — 3,91, у третій — 3,93. У першій і третій групах у хворих переважала реакція підвищеного тону — 4,1 бала, в другій групі цей показник — 3,98. При оцінці патологічних рефлексів і їх вираження у дітей першої групи сумарний бал становив 3,96, у другій групі — 3,94 бала, у третій — 3,95 бала. При оцінці обсягу активних рухів отримано такі результати: у дітей першої групи середній бал становив 3,70 бала, другої групи — 3,68, третьої — 3,67 бала.

Обстеження за шкалою оцінки вегетативного тону довели, що у всіх обстежених дітей зі спастичними формами церебрального паралічу виявлено таке співвідношення. У 49 дітей (43,6 % випадків), з яких 17 — перша група, 16 — друга, 16 — третя, відзначалась активність симпатичної нервової системи в діапазоні від 100:60 до 60:40. У діапазоні

від 40:60 до 60:100 знаходилися 52 дитини (46,4 % випадків), з яких 16 — перша група, 19 — друга група, 17 — третя, що відповідає активності парасимпатичної нервової системи. Дані 11 (10 %) опитаних дітей, з яких 5 — перша група, 4 — друга, 2 — третя, вказували на ейтонію, що відповідає діапазону від 59:41 до 41:59.

Після проведеного курсу відновлювального лікування в руховому статусі більшості дітей першої групи відзначалась позитивна динаміка, що виражалось зниженням патологічних рефлексів і тону спазмованих м'язів, зменшенням гіперкінезів, збільшенням обсягу активних рухів. Так, середній бал, який характеризує паретичні порушення, зменшився на 0,69 бала (при надходженні — 3,93, при виписці — 3,24), знизився тону спазмованих м'язів у середньому на 0,7 бала (відповідно 4,1 і 3,4 бала). Вплив патологічних рефлексів знизився в середньому на 0,84 бала (відповідно 3,96 і 3,12 бала). Обсяг активних рухів у хворих першої групи збільшився у середньому на

0,74 (відповідно 3,7 і 2,96 бала).

У хворих другої групи динаміка клініко-неврологічних показників мала такий вигляд: при характеристиці паретичних порушень середній бал зменшився на 0,64 бала (при надходженні — 3,91, при виписці — 3,27), тону спазмованих м'язів знизився у середньому на 0,69 бала (відповідно 3,98 і 3,4 бала). Вплив патологічних рефлексів знизився в середньому на 0,8 бала (відповідно 3,94 і 3,14 бала). Обсяг активних рухів у хворих другої групи збільшився на 0,71 (відповідно 3,68 і 2,97 бала).

У третій групі показники клініко-неврологічного стану також мали позитивну динаміку, але не таку значну. Так, середній бал при оцінці паретичних порушень зменшився на 0,59 (при надходженні — 3,93, при виписці — 3,34). Тону спазмованих м'язів зменшився на 0,3 бала (відповідно 4,1 і 3,8 бала). Вплив патологічних рефлексів знизився в середньому на 0,73 бала (відповідно 3,95 і 3,22 бала). Обсяг активних рухів у хворих третьої групи збільшився у серед-

ньому на 0,67 (відповідно 3,67 і 3,0 бала).

Результати обстеження за шкалою вегетативного тону-су після проведення відновлювального лікування довели, що у 60 (53,6 %) хворих клінічно відзначалося поліпшення вегетативної регуляції. Зниження парасимпатичної активності було відмічено у 28 (25 %) дітей. Із них 10 дітей у першій групі, 10 — у другій, 8 — у третій. Зниження симпатичної активності відмічено у 32 (28,6 %) хворих: 12 хворих першої групи, 11 — другої, 9 — третьої. Показники, що вказують на ейтонію, залишалися незмінними.

Аналізуючи результати, отримані після відновлювального лікування з використан-

ням комплексу Су-Джок терапії та грязелікування на фоні загальноприйнятого лікування у дітей з ДЦП, можна визначити, що найкращих показників було досягнуто у першій групі, в якій Су-Джок терапія застосовувалася перед грязелікуванням. Отже, можна зробити висновок про ефективність даного методу лікування і можливості його застосування при відновлювальному лікуванні дітей, які страждають на спастичні форми церебрального паралічу.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Комплексное* восстановительное лечение больных спастическими формами церебрального паралича / Н. П. Дриневский, Л. Ф. Чепурная, Н. Н. Крамаренко и др. // Медицинская реабилитация в терапии: Материалы

науч.-практ. конференции. — Евпатория, 2002. — Вып. 7. — С. 40-42.

2. *Курако Ю. Л.* Сборник методик и тестов исследования вегетативного отдела нервной системы. — Одесса, 1999. — 153 с.

3. *Падко В. О.* Динаміка стану вегетативної нервової системи у хворих на ДЦП, що проходили реабілітацію за СІНР // Укр. вісник психоневрології. — 2000. — Т. 8. — Вип. 2 (24). — С. 47-49.

4. *Пак Джи У.* Руководство по Су-Джок (кисть и стопа) акупунктуре. — М., 1993. — 87 с.

5. *Пономаренко Г. Н.* Физические методы лечения. — СПб., 1999. — 252 с.

6. *Михайленко В. Е.* Динамическая проприоцептивная коррекция в сочетании с интерференционной терапией в комплексном лечении спастических форм церебральных параличей // Медицинская реабилитация, курортология, физиотерапия. — 2003. — № 4. — С. 24-26.

УДК 616.831-009.11-053.2-085.821/838

Н. М. Кухар, С. І. Лазарева

#### ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ СУ-ДЖОК ТЕРАПІЇ ТА ГРЯЗЕЛІКУВАННЯ НА ФОНІ ЗАГАЛЬНОПРИЙНЯТОЇ САНАТОРНО-КУРОРТНОЇ ТЕРАПІЇ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА СПАСТИЧНІ ФОРМИ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПАРАЛІЧУ

Основним клінічним проявом дитячого церебрального паралічу є порушення функції руху. Застосування Су-Джок масажу і грязелікування як методу відновлювальної терапії сприяє поліпшенню порушених функцій. Після проведеного курсу лікування в клініко-неврологічному статусі хворих першої групи відзначалася позитивна динаміка, що виражалася в зниженні паретичних проявів, м'язового тону, погашенні патологічних рефлексів і збільшенні обсягу активних рухів у хворих основної групи.

**Ключові слова:** Су-Джок масаж, грязелікування, дитячий церебральний параліч, відновлювальне лікування.

UDC 616.831-009.11-053.2-085.821/838

N. M. Kukhar, S. I. Lazareva

#### EFFICIENCY OF SU JOK THERAPY AND PELO-THERAPY USAGE AGAINST A BACKGROUND OF THE STANDARD SANATORIUM THERAPY IN CHILDREN, SUFFERING FROM THE SPASTICS FORMS OF INFANTILE CEREBRAL PALSY

The basic clinical display of infantile cerebral palsy is the infringement of movement function. Usage of Su Jock therapy and pelotherapy as a method of compensational therapy promotes improvement of the broken functions. After the carried out treatment course, positive dynamic was marked in the neurological status of the first group patients. It was expressed in muscular tonus decrease, pathological reflexes disappearance and active movements volume increase in the patients of the first group.

**Key words:** Su Jok therapy, pelotherapy, infantile cerebral palsy, compensational therapy.

УДК 615.033.076.9

С. К. Сумрій<sup>1</sup>, О. В. Жук<sup>2</sup>, д-р біол. наук, проф.

## КІНЕТИКА ВИВЕДЕННЯ [<sup>3</sup>H]-АМІКСИНУ ТА ЙОГО МЕТАБОЛІТІВ З ОРГАНІЗМУ МИШЕЙ

<sup>1</sup>Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України, Одеса, Україна,

<sup>2</sup>Опольський університет, Ополь, Польща

### Вступ

Вивчення процесів виведення лікарських засобів з організму експериментальних тварин є одним з необхідних етапів дослідження при їх доклі-

нічних випробуваннях [1]. Відносна ефективність процесів біотрансформації, профіль фармакологічної дії лікарських засобів, параметри їх накопичення в умовах тривалого вве-

дження здебільшого визначаються кінетикою виведення з організму сполук та їх метаболітів [2; 3]. Значний вплив на фармакокінетику ліків визначають шляхи їх введення [4].



Раніше було показано, що особливістю процесів фармакокінетики аміксину в експериментальних тварин є досить висока швидкість його надходження в організм і повільний процес розподілу між органами і тканинами та елімінації препарату [5; 6].

Метою даного дослідження було вивчення кількісних аспектів процесів виведення аміксину та його метаболітів при внутрішньосудинному і пероральному введенні в організм мишей.

### Матеріали та методи дослідження

Досліди було проведено на безпородних мишах масою 20–30 г.  $[^3\text{H}]$ -аміксин вводили тваринам внутрішньовенно та перорально дозою 50 мг/кг. Для збирання сечі та калу тварин вміщували в метаболічні камери “Simax” (Чехія), забезпечували їх водою і стандартним харчовим раціоном. Для вивчення вмісту аміксину та його метаболітів збирали сечу та кал протягом 10 діб через кожні 24 год. Визначали загальний об’єм, а частину його (0,3 мл) використовували для радіоіндикації.

Зразки калу висушували при 60 °С без доступу повітря, зважували та подрібнювали. До 10 мг такої маси додавали 1 мл мурашиної кислоти. Зразки гідролізували протягом 24 год при 37 °С, потім визначали радіоактивність, що міститься у 0,3 мл. Загальну радіоактивність у біопробах визначали за допомогою сцинтиляційного фотометра “TRI-CARB” фірми “Canberra-Packard” (США). Математичний аналіз отриманих даних здійснювався відповідно до алгоритмів, наведених у роботі [7], і за допомогою програми “Statistika 5.0”.

### Результати дослідження та їх обговорення

Результати вивчення кінетики елімінації  $[^3\text{H}]$ -аміксину

показали, що особливістю процесів виділення загального радіоактивного матеріалу з організму мишей є повільна швидкість елімінації та практично однакова ефективність процесів виділення із сечею та калом експериментальних тварин (табл. 1). Протягом 10-ї доби з організму мишей із сечею та калом при пероральному способі введення виділилося 53,5 %, при внутрішньовенному — 55,3 %. При пероральному введенні аміксину протягом дослідження із сечею виділилося 26,45 %, з калом — 27,85 % від введеної дози. Внутрішньовенне введення невірогідно змінювало дані параметри: ренальним шляхом виділилося 23,75, а шляхом кишково-печінкової циркуляції — 29,04 % від уведеної дози.

Кінетика виведення сумарної радіоактивності, виділення із сечею й калом моноекспоненційна і може бути описана одночастинною кінетичною схемою. Для визначення параметрів кінетики виведення

$[^3\text{H}]$ -аміксину нами використано метод регресійного аналізу значень логарифмів швидкостей виведення в досліджуваних інтервалах вимірів.

Кінетика процесу виділення із сечею та калом непаралельна й характеризується досить повільною швидкістю виведення загального радіоактивного матеріалу цими шляхами при обох способах введення. Сумарний процес здійснюється з періодом напіввиведення ( $T_{0,5}$ ) для внутрішньовенного введення — 93,14 год, для перорального — 102,88 год. При обох способах введення швидкість процесу елімінації препарату ренальним шляхом приблизно вдвічі вища, ніж з калом (табл. 2).

Моноекспоненційна залежність кінетики елімінації  $^3\text{H}$ -аміксину дозволяє використати для оцінки параметрів накопичення ( $M_{\infty}$ ) метод Мансгелддорфа [8]. Цей метод ґрунтується на використанні рівняння для інтервалів виміру  $t$  і  $t+\Delta$ :

Таблиця 1

Кінетика виведення  $^3\text{H}$ -аміксину з організму мишей, % введеної дози

Час, год	Кал	Сеча	Кал+сеча
Пероральне введення			
24	5,02±1,04	5,68±1,38	10,70±1,73
48	2,95±0,44	4,13±0,69	7,08±0,82
72	2,81±0,31	4,17±0,24	6,98±0,39
96	2,77±0,69	3,91±0,47	6,68±1,83
120	3,33±0,64	3,22±0,57	6,55±1,86
144	2,18±0,59	2,19±0,23	4,37±0,63
168	2,08±0,32	1,87±0,19	3,95±0,37
192	1,85±0,41	1,43±0,15	3,28±0,44
216	1,79±0,42	0,78±0,19	2,57±0,46
240	1,67±0,45	0,47±0,09	2,14±0,46
Внутрішньовенне введення			
24	5,50±2,32	6,35±1,17	11,85±2,59
48	3,06±0,32	4,23±0,51	7,29±0,61
72	2,22±0,51	5,30±0,50	7,52±0,71
96	2,47±0,34	3,63±0,56	6,10±0,66
120	3,03±0,51	2,61±0,32	5,60±0,61
144	1,84±0,24	2,31±0,31	4,10±0,39
168	1,63±0,20	1,77±0,07	3,40±0,21
192	1,43±0,22	1,23±0,14	2,66±0,26
216	1,39±0,25	1,02±0,23	2,41±0,34
240	1,18±0,17	0,59±0,09	1,77±0,19



Таблиця 2

Параметри кінетики виведення загальної радіоактивності з організму мишей при введенні <sup>3</sup>H-аміксину дозою 50 мг/кг

Параметри регресії	Сеча	Кал	Загальне виведення
Пероральне введення			
$k_{el}$ , год <sup>-1</sup>	0,0091±0,0006	0,0044±0,0007	0,0074±0,0002
Cl	-0,437	-0,333	0,2972
$T_{0,5}$ , год	76,5	159,0	93,1
MRT, год	110,3754	229,4962	134,4137
Внутрішньовенне введення			
$k_{el}$ , год <sup>-1</sup>	0,0099±0,0004	0,0040±0,0004	0,0064±0,0003
$C_0 \pm m_0$	2,1527±0,0536	1,4602±0,0480	2,4551±0,0316
Cl	-0,459	-0,3287	0,2728
$T_{0,5}$ , год	69,681	171,528	102,884
MRT, год	100,551	248,9582	148,4618

$$\begin{cases} M_{e,t} - M_{e,\infty} = M_{e,\infty} e^{-kt} \\ M_{e,t} + \Delta - M_{e,\infty} = M_{e,\infty} e^{-k(t+\Delta)}, \end{cases} \quad (1)$$

де  $k$  — константа елімінації, що характеризує швидкість усієї сукупності процесів, які приводять до виведення препарату з камери;  $t$  — час експозиції,  $\Delta$  — інтервал вимірів,  $M_{e,t}$  і  $M_{e,\infty}$  — кількість загальної радіоактивності, що екскретується, в інтервалі вимірів і при нескінченній експозиції.

Якщо друге рівняння системи (1) розділити на перше, оскільки

$$e^{-k(t+\Delta)} = e^{-kt} \cdot e^{-k\Delta}, \text{ то дістанемо:}$$

$$\frac{M_{e,t+\Delta} - M_{e,\infty}}{M_{e,t} - M_{e,\infty}} = e^{-k\Delta}, \quad (2)$$

$$M_{e,t} = M_{e,t+\Delta} e^{k\Delta} - M_{e,\infty} (e^{k\Delta} - 1), \quad (2a)$$

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

Одержано лінійну анаморфозу процесу в координатах  $[M_{e,t}(y), M_{e,t+\Delta}(x)]$ .

Тангенс кута нахилу (b) до кривої становить  $e^{k\Delta}$ ; перетинання з ординатою (a) —  $M_{e,\infty}(e^{k\Delta} - 1)$ ; перетинання з абсцисою (a/b) —  $M_{e,\infty}(1 - e^{-k\Delta})$ ; а перетинання з бісектрисою

$$\left(\frac{a}{1-b}\right) = M_{e,\infty}.$$

Метод Мангельдорфа, на відміну від методу «швидкості» [9], дає незміщену оцінку величин  $M_{e,\infty}$ . Цей метод цілком ефективно можна застосувати для інтерпретації одержаних даних. При обох способах введення спостерігаються лінійні та непаралельні процеси виділення загальної радіоактивності (рис. 1). Результати аналізу, подані в табл. 3, демонструють, що навіть при нескінченній експозиції виводиться близько 63 % уведеної дози при внутрішньовенному введенні і 70 % — при пероральному.

Метод Мангельдорфа було використано для визначення поточних (в інтервалах збирання екскретів) значень констант елімінації <sup>3</sup>H-продуктів з організму. З цією метою за допомогою класичного методу Мангельдорфа було попередньо визначено розрахункові значення величин екскреції при нескінченній експозиції ( $M_{e,\infty}$ ,  $M_{1,\infty}$ ,  $M_{2,\infty}$ ) і підставлено в рівняння:

$$k_{el,\Delta} = -\frac{1}{\Delta} \ln \left[ \frac{M_{e,\infty} - M_{e,t+\Delta}}{M_{e,\infty} - M_{e,t}} \right].$$

Результати аналізу наведено на рис. 2. Як видно з результатів аналізу дослідних даних (див. рис. 2), система-

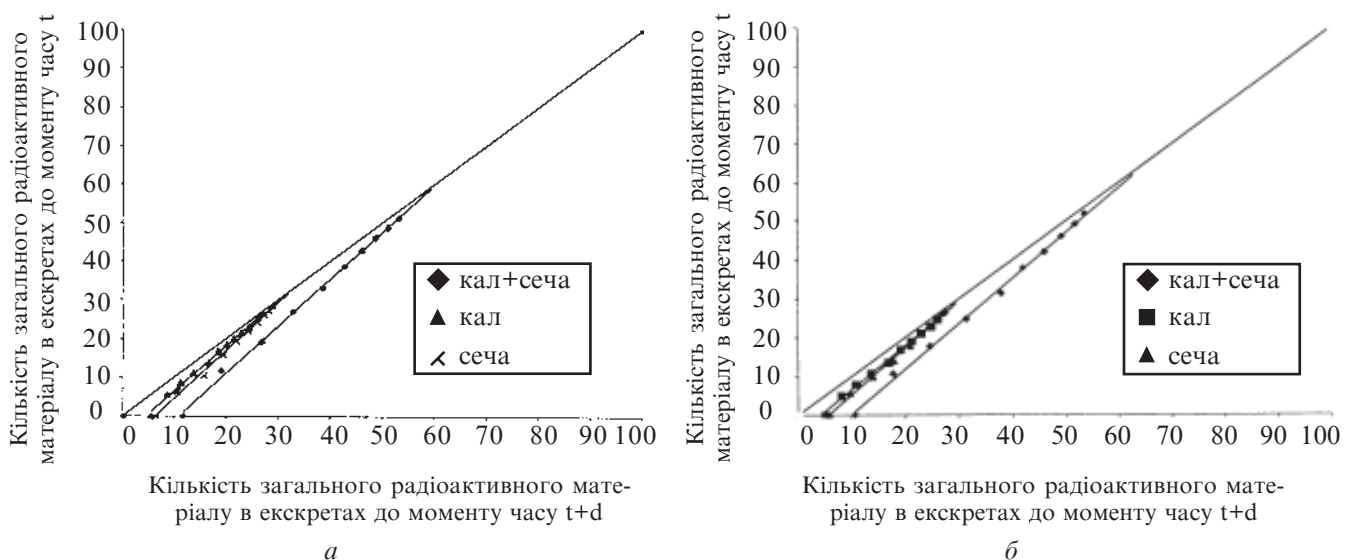


Рис. 1. Визначення за методом Мангельдорфа параметрів кінетики виведення загального радіоактивного матеріалу в екскретах мишей при однократному внутрішньовенному (а) і пероральному (б) введенні <sup>3</sup>H-аміксину дозою 50 мг/кг

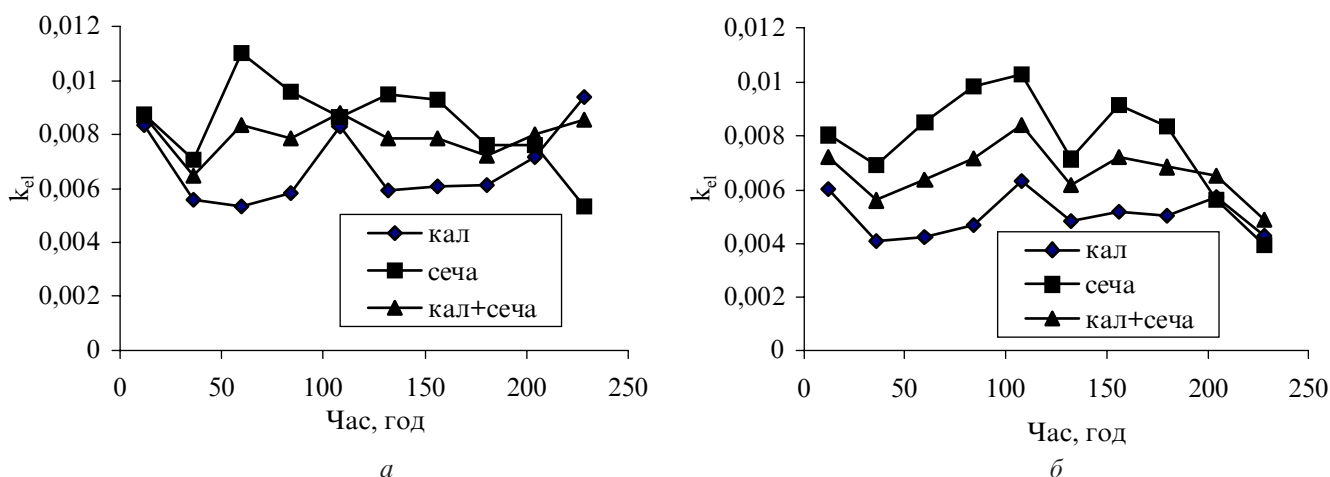


Рис. 2. Зміна величин констант елімінації  $^3\text{H}$ -продуктів з організму мишей при однократному внутрішньовенному (а) та пероральному (б) способах введення аміксину дозою 50 мг/кг

тичного зростання (або зниження) величин констант швидкості елімінації  $^3\text{H}$ -продуктів з організму мишей (сумарної, із сечею та з калом) не відзначено при різних способах введення, що свідчить про однофазність процесу елімінації та відсутність при однократному введенні препарату змін ефективності процесів його біотрансформації.

### Висновки

1. Відносна ефективність процесів екскреції [ $^3\text{H}$ ]-аміксину із сечею та калом тварин, а також відносна ефективність процесу загального виведення (із сечею та калом) не залежить від способу введення сполуки і характеризується досить повільною швидкістю виведення загального радіоактивного матеріалу.

2. Залежність виведення [ $^3\text{H}$ ]-аміксину та його метаболітів з організму мишей з калом і сечею моноекспоненційна, непаралельна; процес перебігає з однаковою ефективністю, що припускає відсутність накопичення препарату в організмі при його однократному введенні.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Катцунг Б. Г. Базисная и клиническая фармакология. М.: СПб.: Би-

ном — Невский Диалект, 1998. — Т. 1. — С. 399-492.

2. Gibaldi M., Perrier D. Pharmacokinetics / Marcel Dekker, ed. — Inc.: N. Y. — Basel, 1982. — 432 p.

3. Ritschel W. A. Handbook of Basic Pharmacokinetics. — Drug Intelligence Publications, Inc., 1980. — 376 p.

4. Gabrielsson J., Weiner D. Pharmacokinetic and pharmacodynamic data analysis. — Concepts and Applications. — 2nd ed. — Stockholm: Swedish Pharmaceutical Press, 1998. — 269 p.

5. Сумрій С. К., Жук О. В., Карпинчик В. А. Фармакокінетика тилорона в організмі мишей при його внутривенному і пероральному способу введення // Ліки України. — 2003. — № 6. — С. 27-29.

6. Жук О. В., Зінковський В. Г., Сумрій С. К. Визначення процесів необоротного зв'язування  $^3\text{H}$ -аміксину в органах і тканинах мишей // Досягнення біології та медицини. — 2004. — № 1 (3). — С. 80-84.

7. Плохинский Н. А. Алгоритмы биометрии. — М.: МГУ, 1980. — 125 с.

8. Keleti T. Basic enzyme kinetics. — Budapest: Akademiai Kiado, 1986. — 234 p.

9. A model based assessment of redistribution dependent elimination and bioavailability of rifabutin / R. C. Li, P. K. Narang, I. Poggesi, D. Strolin-Benedetti // Biopharmaceutics and Drug Disposition. — 1999. — Vol. 17. — P. 223-236.

Таблиця 3

### Кінетичні параметри процесів виведення з організму мишей при однократному введенні $^3\text{H}$ -аміксину дозою 50 мг/кг, визначені за методом Мангсгелдорфа

Шлях виведення	Внутрішньовенне введення		Пероральне введення	
	$M_{\infty}$ , % уведеної дози	$k_{el}$ , год $^{-1}$	$M_{\infty}$ , % уведеної дози	$k_{el}$ , год $^{-1}$
Сеча+кал	62,55	0,0074	67,13	0,0064
Сеча	33,30	0,0091	37,07	0,0099
Кал	30,34	0,0044	32,53	0,0040

УДК 615.033.076.9

С. К. Сумрій, О. В. Жук

#### КІНЕТИКА ВИВЕДЕННЯ <sup>3</sup>H-АМІКСИНУ ТА ЙОГО МЕТАБОЛІТІВ З ОРГАНІЗМУ МИШЕЙ

Проведено вивчення процесів виведення <sup>3</sup>H-аміксину з організму мишей при його однократному внутрішньовенному і пероральному введенні. Результати дослідження показали, що препарат та його метаболіти повільно виводяться з організму експериментальних тварин і незалежно від способу введення виводиться приблизно 60 % від уведеної дози. Характерним для екскреції досліджуваної речовини є однакова ефективність процесів екскреції з калом і сечею та моноекспоненційність процесів виведення. Для аналізу отриманих результатів було використано метод Мангельдорфа, що дозволяє здійснювати оцінку кінетичних параметрів елімінації ліків з організму.

**Ключові слова:** <sup>3</sup>H-аміксин, параметри кінетики виведення, метод Мангельдорфа.

UDC 615.033.076.9

S. K. Sumry, O. V. Zhuk

#### ELIMINATION KINETIC OF THE <sup>3</sup>H-AMIXIN AND ITS METABOLITES FROM THE MICE ORGANISM

<sup>3</sup>H-amixin excretion processes from the mice organism after single intravenous and per. os. administration has been carried out. The research results have shown, that the drug and its metabolites are slowly eliminated from the organism of experimental animals and independently on the way of introduction about 60% of the dose are eliminated. The equal efficacy of excretion with urea and feces and monoexponentiality of excretion processes is characteristic for the excretion of the examined substance. The Manghelsdorf's method, which allows carrying out an estimation of kinetic parameters of drugs elimination from the organism, has been developed.

**Key words:** <sup>3</sup>H-amixin, elimination kinetic parameters, Manghelsdorf's method.

УДК 616.832

Т. Ю. Степанова, Т. О. Філіпова, *д-р біол. наук, проф.*,

Б. М. Галкін, *д-р біол. наук, проф.*

## ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН МАКРОФАГІВ І АКТИВНІСТЬ КАТЕПСИНУ D У МИШЕЙ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ АЛЕРГІЧНИМ ЕНЦЕФАЛОМІЄЛИТОМ

*Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова*

Експериментальний алергічний енцефаломієліт (ЕАЕ) — автоімунне захворювання ЦНС, що індукується антигенами мієліну, подібне до розсіяного склерозу (РС) за клінічними проявами та гістологічними ознаками. У лабораторних тварин ЕАЕ є зручною моделлю для вивчення демієлінізуючих захворювань людини. За останні роки було встановлено деякі механізми участі імунної системи в патогенезі РС та ЕАЕ [1]. Значну роль у цьому процесі відіграють моноцити і макрофаги.

Було виявлено, що за РС спостерігається посилення окисного метаболізму моноцитів, активується проліферація клітин-попередників макрофагів і, як наслідок, посилюється вироблення ІЛ-1, ІФН- $\gamma$ , ФНП- $\alpha$  [2]. При цьому інду-

кується демієлінізація та посилюється поглинання продуктів деградації мієліну моноцитами і клітинами мікроглії. На наступному етапі захворювання формується функціональний дефіцит майже усіх ланцюгів імунітету. Припускають, що імунопатологія РС реалізується через гіперактивність початково дефіцитної системи [3]. Це свідчить про необхідність комплексного вивчення різних механізмів, які беруть участь у розвитку даного захворювання. Крім того, на різних моделях гострого запалення було показано, що нарівні з секрецією прозапальних цитокинів макрофаги активно продукують катепсини (цистеїнові протеїнази лізосом) [4].

Сьогодні ЕАЕ вважається найбільш адекватною модел-

лю РС, проте зміни в імунній системі в динаміці розвитку захворювання досліджені недостатньо. Зокрема, відсутні дані про функціональний стан макрофагів, що знаходяться поза межами ЦНС.

Метою нашої роботи було вивчення функціональної активності макрофагів різної локалізації в динаміці після відтворення ЕАЕ та виявлення змін активності катепсину D при даній патології.

### Матеріали та методи дослідження

В експерименті використовували білих мишей-самців масою 18–20 г, що утримувалися у стандартних умовах віварію з постійним доступом до води. Для індукції ЕАЕ мишам ін'єктували 50%-й гомо-

генат гомологічного мозку з таким же об'ємом повного ад'юванту Фрейнда у задні лапи під апоневроз [4].

Макрофаги виділяли за методом [5].

Інтенсивність фагоцитозу оцінювали за кількістю клітин дріжджів, поглинутих  $10^6$  макрофагами [6].

Стан окисно-відновних систем макрофагів оцінювали за кількістю відновленого ними до диформазану нітросинього тетразолію (НСТ-тест) [7].

Активність катепсину D вимірювалась у макрофагах (мікрограмів тирозину на  $10^6$  клітин) і гомогенатах мозку та печінки (мікрограмів тирозину на міліграм білка) за методом [8]. Вміст білка визначали за методом Лоурі [9].

#### Результати дослідження та їх обговорення

Дослідження проводили на 3-тю, 7-му та 14-ту добу після введення енцефалітогенної емульсії мишам. У роботі вивчали фагоцитарну активність та здатність відновлювати НСТ макрофагів, вилучених із черевної порожнини та селезінки. У цих клітинах, а також гомогенатах мозку і печінки визначали активність катепсину D. Одночасно оцінювали гістологічні зміни в головному мозку експериментальних тварин.

Порівняння властивостей порожнинних і тканинних макрофагів свідчить про те, що перитонеальні клітини значно перевищують селезінкові за інтенсивністю фагоцитозу та окисно-відновних реакцій (таблиця). Поглинальна здатність макрофагів, вилучених із черевної порожнини, у 4 рази більша, ніж у клітин, отриманих із селезінки. Активність вільних фагоцитів у НСТ-тесті вища у 2,3 рази порівняно з фіксованими. Гетерогенність макрофагів виявлена і при визначенні в них активності катепсину D. Перитонеальні клітини поступаються селезінковим за активністю даного ферменту у 2,6 рази. Тканини печінки і головного мозку не відрізняються одна від одної за активністю цієї протеїнази при розрахунку на міліграм білка.

У тварин з ЕАЕ порівняно з контрольними мишами інтенсивність фагоцитозу макрофагів черевної порожнини та макрофагів селезінки на 3-тю добу становить 34,4 і 54,8 % відповідно (рис. 1, а). Таке зниження активності, очевидно, пов'язане з перевантаженням організму чужорідними антигенами. Через тиждень поглинальна здатність обох видів макрофагів підвищувалася, але нерівномірно. Якщо в перитонеальних клітинах вона перебувала на рівні 75,3 % від контрольного значення, то в

селезінкових — майже на 50 % перевершувала його. На 14-ту добу ці показники знову знижувалися і становили 64,8 та 66,4 % відповідно.

Динаміка змін активності окисно-відновних процесів у цих клітинах відповідає динаміці змін поглинальної здатності (рис. 1, б). Але кількісні показники відрізняються від контрольного рівня дещо менше. Виняток становить лише ступінь зростання активності перитонеальних макрофагів на 7-му добу: інтенсивність відновлення НСТ у цьому разі перевершує контроль на 25 %.

Таке зростання активності фагоцитів пов'язане з поступовим розвитком запального процесу в ЦНС, що підтверджується морфологічними дослідженнями. Так, у гістологічних препаратах мозку мишей, хворих на ЕАЕ, на 3-тю добу були виявлені помірно виражені порушення кровообігу судин головного мозку (нерівномірне повнокров'я, стаз). Через 7 днів, крім гемодинамічних розладів судин, спостерігалися периваскулярний набряк і запальний периваскулярний круглоклітинний інфільтрат. На 14-ту добу виявлено зростання гемодинамічних порушень, посилення набряку та ступеня периваскулярної круглоклітинної інфільтрації. Ця картина відповідає гістологічним змінам у головному мозку людей з демієлінізуючими процесами, які характеризуються наявністю периваскулярного запального інфільтрату, потоншенням мієлінового шару, наявністю мононуклеарних клітин й активних астроцитів у білій речовині [10; 11].

Активність катепсину D у головному мозку через три доби після введення енцефалітогенної емульсії знижена на 17 % відносно контрольного рівня, а потім, у міру розвитку запального процесу, поступово зростає і стає підвищеною на 7-му та 14-ту добу на 27 і 34 % відповідно (рис. 2).

Таблиця

Показники функціонального стану макрофагів і активність катепсину D у контрольних тварин,  $M \pm m$ ;  $n=6-8$

Показники	Фагоцитарна активність, $\times 10^6$ , дріжджів на $10^6$ макрофагів	Інтенсивність НСТ-тесту, мкг диформазану на $10^6$ макрофагів	Активність катепсину D, мкг тирозину на $10^6$ макрофагів, мг білка
Перитонеальні макрофаги	$27,49 \pm 2,97$	$69,92 \pm 2,02$	$43,70 \pm 1,36$
Макрофаги селезінки	$7,14 \pm 0,57^*$	$29,76 \pm 2,40^*$	$115,50 \pm 2,49^*$
Печінка	—	—	$21,14 \pm 1,66$
Головний мозок	—	—	$26,57 \pm 1,19$

Примітка. \* — різниця вірогідна ( $P < 0,05$ ) порівняно з перитонеальними макрофагами.



Зіставлення з гістологічними змінами свідчить, що зростання протеїназної активності корелює з інтенсивністю мононуклеарної інфільтрації і дає змогу розглядати моноцити/макрофаги як основне джерело катепсину D в ураженому мозку. Активність цього протеолітичного ферменту змінюється також поза межами ЦНС. У макрофагах черевної порожнини і селезінки динаміка цих змін відповідає динаміці змін функціонального стану. В цих клітинах спостерігається зниження активності катепсину D на 3-тю і 14-ту добу та її підвищення, порівняно з контролем, через тиждень після індукції ЕАЕ. Зміни активності цієї протеїнази у печінці виражені навіть більше, ніж у головному мозку: на 3-тю добу вона зростає на 40 %, а через 14 днів — вдвічі.

Підсумовуючи отримані результати, можна відмітити, що за ЕАЕ спостерігаються зміни у функціональному стані макрофагів різної локалізації. Підвищення активності катепсину D, який разом з низкою цитокінів, простаноїдів і біогенних амінів бере участь у формуванні запальної реакції, також відбувається не тільки в органі-мішені. Це свідчить про системний характер захворювання та про необхідність дослідження впливу лікувальних засобів, які використовують за РС, не тільки на ЦНС, а й на стан імунної системи організму та вміст прозапальних компонентів у інших органах. Тому в подальших дослідженнях планується вивчити вплив на ці процеси інтерферону та його індукторів, зокрема тилорону, які успішно використовуються в лікуванні розсіяного склерозу, але механізми дії яких практично не відомі.

### Висновки

1. За даними гістологічного дослідження у головному мозку

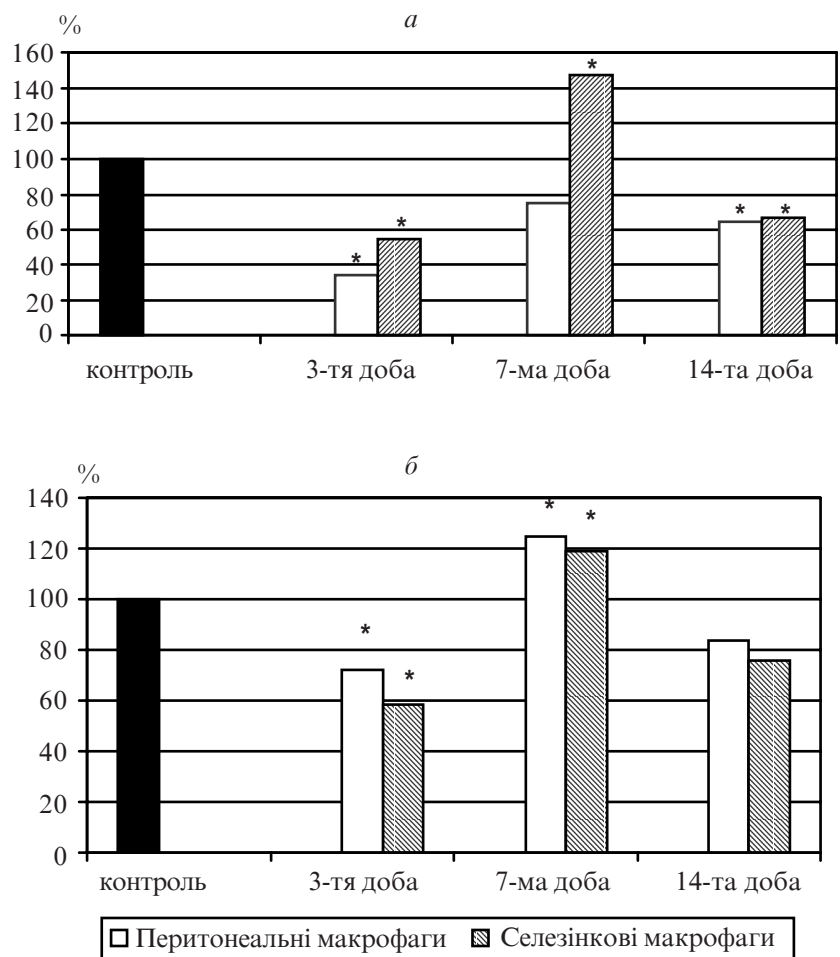


Рис. 1. Зміни функціонального стану макрофагів мишей у динаміці розвитку ЕАЕ: а — фагоцитарна активність; б — інтенсивність НСТ-тесту  
Примітка. На рис. 1 і 2: \* — різниця вірогідна ( $P < 0,05$ ) порівняно з контролем.

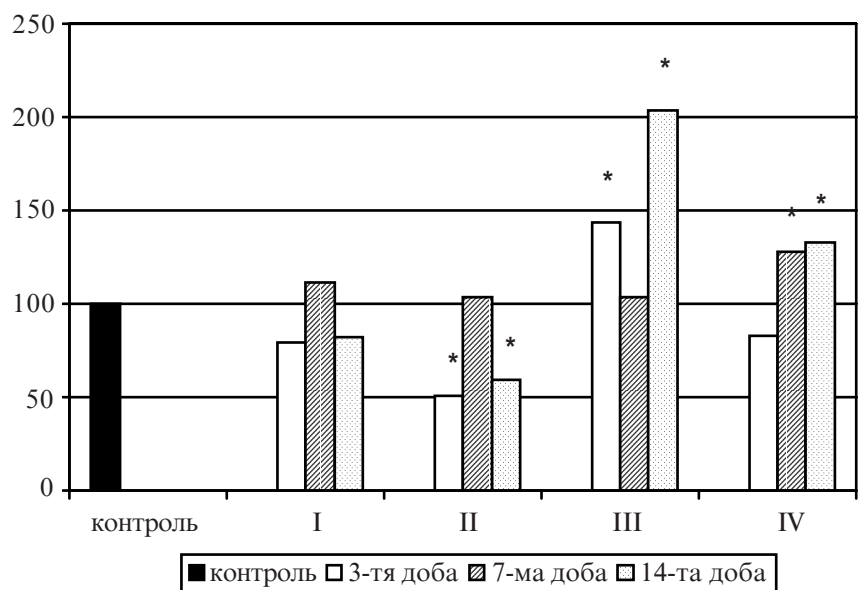


Рис. 2. Активність катепсину D (%) у різних тканинах мишей у динаміці розвитку ЕАЕ: I — перитонеальні макрофаги; II — селезінкові макрофаги; III — печінка; IV — головний мозок

ку мишей за умов моделювання ЕАЕ виявлено наростання запально-деструктивних процесів, яке супроводжується поступовим підвищенням активності катепсину D. Зростання активності цієї протеїнази спостерігається також поза межами ЦНС і є найбільш значним у печінці.

2. Розвиток ЕАЕ у мишей супроводжується накопиченням у периваскулярному просторі головного мозку мононуклеарних клітин і змінами функціонального стану макрофагів іншої локалізації, що свідчить про системну активацію мононуклеарних фагоцитів за умов локального запалення.

3. Виявлено суттєве підвищення на 7-му добу поглинальної здатності, інтенсивності окисно-відновних реакцій та активності катепсину D перитонеальних і селезінкових макрофагів. На 3-тю та 14-ту добу ці показники в обох типах фагоцитів були нижчими за контроль.

Автори висловлюють щиру подяку завідувачу кафедри патологічної анатомії ОДМУ, д-ру мед. наук, проф. А. І. Даниленку за надані гістологічний висновок та консультацію.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Мальшева О. А., Ширинский В. С.* Проблемы и перспективы лечения больных рассеянным склерозом // *Аллергология и иммунология.* — 2002. — № 1. — С. 84-99.

2. *A new cell enzyme-linked immunosorbent assay demonstrates gamma interferon suppression by beta interferon in multiple sclerosis / M. Bakht, C. Withagen, M. Mustafa et al.* // *Clin. and Diagnostic Lab. Immunology.* — 1999. — Vol. 3, N 3. — P. 415-419.

3. *Чекнев С. Б.* Патогенез рассеянного склероза: иммуностимуляция или иммунодефицит? // *Иммунология.* — 1994. — № 2. — С. 9-17.

4. *Короленко Т. А., Свечникова И. Г.* Регуляция цистеиновых протеиназ лизосом клеток печени при стимуляции и депрессии макрофагов // *Вестник РАМН.* — 1998. — № 10. — С. 26-29.

5. *Заргарова Т. А., Фаворова О. О.* Экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит — модель рассеянного склероза // *Иммунология.* — 1999. — № 2. — С. 5-9.

6. *Новые методы культуры животных тканей / Под ред. Ю. М. Оленова.* — М.: Мир, 1976. — 148 с.

7. *Kaminski N. E., Roberts I. F., Guthrie F. E.* A rapid spectrophotometric method for assessing macrophage phagocytic activity // *Immunology Lett.* — 1985. — Vol. 10, N 6. — P. 329-331.

8. *Technique colorimetrique d'evaluation de l'activite phagocytaire des macrophages peritoneaux de souris / D. Raichvarg, E. Marchand, G. Sarfati, J. Agneray* // *Ann. Immunol.* — 1980. — Vol. 131, N 1. — P. 71-78.

9. *Protein measurement with the Folin phenol reagent / O. H. Lowry, N. J. Rosebrough, A. Z. Farr, R. J. Randall* // *J. Biol. Chem.* — 1951. — Vol. 193. — P. 265-275.

10. *Inducible nitric oxide synthase and nitrotyrosine are found in monocytes / macrophages and/or astrocytes in acute, but not in chronic, multiple sclerosis / E. Oleszak, E. Zaszynska, M. Bhattacharjee et al.* // *Clin. and Diagn. Lab. Immun.* — 1998. — Vol. 5, N 4. — P. 438-445.

11. *Острый энцефаломиелит в эксперименте и клинике / Под ред. Д. А. Маркова.* — Минск: Наука и техника, 1969. — 265 с.

УДК 616.832

Т. Ю. Степанова, Т. О. Філіпова, Б. М. Галкін

#### ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН МАКРОФАГІВ І АКТИВНІСТЬ КАТЕПСИНУ D У МИШЕЙ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ АЛЕРГІЧНИМ ЕНЦЕФАЛОМІЄЛИТОМ

На моделі експериментального алергічного енцефаломієліту вивчена функціональна активність макрофагів і активність катепсину D у цих клітинах, печінці і головному мозку мишей у динаміці розвитку захворювання. За даними гістологічного дослідження виявлено зростання запально-деструктивних процесів у головному мозку, що супроводжується підвищенням активності катепсину D. У динаміці розвитку ЕАЕ активність цієї протеїнази значно зростає також у печінці. Розвиток ЕАЕ супроводжується периваскулярною інфільтрацією мозку мононуклеарними клітинами і змінами функціонального стану макрофагів поза ЦНС.

**Ключові слова:** експериментальний алергічний енцефаломієліт, макрофаги, катепсин D.

UDC 616.832

T. Yu. Stepanova, T. O. Filipova, B. M. Galkin

#### FUNCTIONAL STATE OF MACROPHAGES AND CATHEPSIN D ACTIVITY IN MICE WITH EXPERIMENTAL ALLERGIC ENCEPHALOMYELITIS

The functional activity of macrophages, activity of cathepsin D in these cells, liver and cerebrum have been studied in the dynamics on the model of experimental allergic encephalomyelitis. The histological assay has shown an activation of inflammatory and destructive processes in cerebrum. These processes are followed with the increase of cathepsin D activity in cerebrum and liver in the EAE dynamics. The perivascular infiltrations of cerebrum with monocytes and changes in functional state of macrophages out of CNS have been detected.

**Key words:** experimental allergic encephalomyelitis, macrophages, cathepsin D.

## ВАРІАНТИ АДРЕНЕРГІЧНОЇ ІМУНОРЕАКТИВНОСТІ ОРГАНІЗМУ І РЕЗИСТЕНТНІСТЬ ДО СТРЕСОВИХ УШКОДЖЕНЬ ПРИ ОПІКАХ ОЧЕЙ ТЯЖКИХ СТУПЕНІВ

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

Адаптивні зміни в основних гомеостатичних системах організму при дії стресорного чинника ініціюються стрес-реалізуючими системами. Провідна роль у реактивних змінах нейро-імуно-ендокринної регуляції належить активації симпатoadреналової системи [1]. На підставі вивчення рівня адренорецепції «активних» Т-лімфоцитів у динаміці розвитку опікової хвороби виділено два різних типи адренергічних змін в організмі у відповідь на опікову травму ока: I тип — адаптивний, II тип — дезадаптивний [2]. Згідно з результатами проведених імунологічних і клінічних досліджень, з урахуванням виділених типів змін рівня Т-адренорецепції в динаміці опікової хвороби очей встановлено, що високий рівень цього показника на 7-му добу після тяжкого опіку з подальшим його зниженням на 14-ту добу спостереження відображає адекватну адаптацію організму до впливу даного стресорного чинника, оскільки при такому типі імунореактивності у переважній більшості випадків спостерігався неускладнений перебіг опікового процесу. Протилежний характер динаміки Т-адренорецепції в процесі розвитку опікової хвороби полягав у підвищенні Т-адренорецепції тільки на 14-ту добу спостереження, і такий тип імунореактивності супроводжувався ускладненим характером клінічного перебігу опікової хвороби ока. Останній із вказаних типів адренергічної імуноло-

гічної реактивності організму характеризувався вираженими явищами імунодефіциту і розглядався як прояв дезадаптації організму на дію стресорного чинника.

Сьогодні залишаються невирішеними багато актуальних як для офтальмокомбустіологічної клініки, так і для клінічної імунології питань імунопатогенезу опіків очей. Обговорюються біполюсна проблема «адекватності-неадекватності» змін у стані імунореактивності організму при тяжких опіках очей, формування стійкості хворих до стресових ушкоджень. Важливим є вивчення цих проблем з позицій індивідуальної імунореактивності, що припускає можливість розробки індивідуального підходу до проведення імунокоригуючої терапії у хворих з опіковою травмою органа зору.

Метою наших досліджень було вивчення варіантів імуно-

реактивності організму з врахуванням рівня Т-адренорецепції для визначення стійкості хворих з опіковою травмою ока до стресових ушкоджень.

### Матеріали та методи дослідження

Дослідження є продовженням наукових розробок, в яких представлені матеріали і методи детально нами вже було описано [2]. Клініко-імунологічні дослідження проведені у 63 хворих з різними ступенями тяжкості опіку очей: IIIA, IIIB і IV (18, 8 і 37 пацієнтів відповідно). Імунологічні дослідження з використанням стандартних методик і тесту навантаження «активних» Е-РОК з адреналіном і антигенами тканин ока [3; 4] проводили на 7-му та 14-ту добу з моменту опіку очей і безпосередньо після закінчення лікування (перше, друге, третє обстеження). Варіанти імунореактив-

*Таблиця 1*

**Розподіл хворих за ступенем тяжкості опіку очей у виділених групах з різними варіантами імунореактивності організму**

Ступінь тяжкості опіку очей	Варіанти імунореактивності організму з врахуванням рівня Т-адренорецепції						
	0	1	2	3	4	5	6
III A	2	1	2	-	5	1	7
III B	-	1	2	1	1	1	2
IV (з одноразовою кератопластиком)	1	1	-	2	5	1	8
IV (з неодноразовими кератопластиками)	2	2	5	3	3	4	-
Усього хворих, абс.	5	5	9	6	14	7	17
%	7,9	7,9	14,3	9,5	22,2	11,1	27,0

ності були виділені на підставі оцінки рівня Т-адренорецепції на 7-му добу з моменту опіку (перше обстеження) і з урахуванням напрямку його змін від першого до другого обстеження на 14-ту добу спостереження.

Отримані результати клініко-імунологічних досліджень статистично оброблені з застосуванням t-критерію Стьюдента.

### Результати дослідження та їх обговорення

При аналізі рівня Т-адренорецепції виявилися значні відмінності цього показника в ранні терміни з моменту опікової травми ока (на 7-му добу). Відповідно до рівня «активних» Т-лімфоцитів при першому обстеженні, хворих з тяжкими опіками очей розподілили на сім груп відповідно до варіантів імунореактивності (табл. 1). Як видно з даних табл. 1, гру-

пи пацієнтів у межах виділених варіантів імунореактивності представлені однаковою кількістю хворих з різним ступенем тяжкості опіку очей.

Нами встановлено, що рівень Т-адренорецепції відображає не тільки ступінь тяжкості опіку очей, але й залежить від індивідуальних особливостей адренергічної імунореактивності організму (ІА ІРО).

Кожний з виділених варіантів імунореактивності з урахуванням рівня Т-адренорецепції відрізнявся комплексом характерних змін показників імунологічного статусу організму в процесі розвитку опікової хвороби, що демонструють дані, наведені у табл. 2.

Нульову групу склали пацієнти, в яких при першому обстеженні рівень Т-адренорецепції не перевищував рівень нормативного значення цього показника —  $(3,00 \pm 1,29) \%$

(табл. 2). Для цієї групи хворих характерне незначне підвищення рівня Т-адренорецепції до 14-ї доби з подальшим зниженням цього показника до кінця лікування. В даній групі хворих тяжкість опікової травми і прогресуючий характер ураження рогової оболонки ока знаходить відображення в динаміці показника ступеня автосенсибілізації організму до антигенів рогівки, який вірогідно перевищував  $(8,00 \pm 3,36 \%)$  цей показник у здорових осіб при першому обстеженні  $(5,92 \pm 0,85 \%)$  і продовжував прогресивно підвищуватися до завершення курсу лікування  $(14,0 \pm 1,41 \%)$ . При цьому варіанті динаміки Т-адренорецепції не спостерігалось істотної зміни абсолютної кількості лімфоцитів і фагоцитів протягом усього терміну спостереження. Це послужило підставою для виді-

Таблиця 2

### Характерні зміни імунореактивності організму у хворих з тяжкими опіками очей з урахуванням варіантів індивідуальної адренергічної імунореактивності організму

Групи хворих з різними варіантами ІА ІРО	Терміни спостереження, доба після опіку	Рівень адренорецепції, %	Рівень сенсибілізації до антигенів рогівки, %	Абсолютна кількість	
				лімфоцитів, $10^9$	фагоцитів, $10^9$
№ 0, n=5, ареакивна	7-ма	$3,00 \pm 1,29$	$8,00 \pm 3,36^*$	$1,85 \pm 0,14$	$3,50 \pm 0,84$
	14-та	$5,50 \pm 0,50$	$10,50 \pm 0,50^*$	$2,08 \pm 0,29^*$	$4,00 \pm 0,89$
	Після лікування	$3,50 \pm 0,95$	$14,00 \pm 1,41^*$	$2,04 \pm 0,48$	$3,63 \pm 0,12$
№ 1, n=5, запізнiла	7-ма	$1,20 \pm 0,80^*$	$8,40 \pm 4,21^*$	$1,78 \pm 0,28$	$2,79 \pm 0,56^*$
	14-та	$15,20 \pm 4,22^*$	$15,60 \pm 3,19^*$	$1,58 \pm 0,26^*$	$2,90 \pm 1,26^*$
	Після лікування	$15,2 \pm 3,38^*$	$15,20 \pm 3,49^*$	$1,38 \pm 0,15^*$	$2,41 \pm 1,14^*$
№ 2, n=9, висока	7-ма	$8,22 \pm 0,70^*$	$8,89 \pm 1,79^*$	$1,82 \pm 0,08$	$3,10 \pm 0,48^*$
	14-та	$14,0 \pm 1,5^*$	$13,11 \pm 3,07^*$	$1,93 \pm 0,21$	$3,10 \pm 0,58^*$
	Після лікування	$12,67 \pm 1,49^*$	$13,33 \pm 1,05^*$	$1,69 \pm 0,09^*$	$3,57 \pm 0,44$
№ 3, n=6, позитивна гіперергічна	7-ма	$17,33 \pm 3,20^*$	$13,00 \pm 3,26^*$	$1,79 \pm 0,21$	$2,58 \pm 0,65^*$
	14-та	$17,33 \pm 3,70^*$	$19,17 \pm 7,60^*$	$1,55 \pm 0,35^*$	$3,11 \pm 0,70^*$
	Після лікування	$20,00 \pm 5,48^*$	$10,67 \pm 2,40^*$	$1,08 \pm 0,10^*$	$3,05 \pm 0,66^*$
№ 4, n=6, лабільна	7-ма	$16,92 \pm 2,13^*$	$13,57 \pm 2,27^*$	$1,71 \pm 0,24$	$3,68 \pm 1,61$
	14-та	$3,69 \pm 0,66^*$	$4,14 \pm 0,88^*$	$1,66 \pm 0,14^*$	$2,79 \pm 0,46^*$
	Після лікування	$7,15 \pm 2,31^*$	$9,14 \pm 1,88^*$	$1,52 \pm 0,12^*$	$2,89 \pm 0,37^*$
№ 5, n=7, гіперергічна	7-ма	$24,00 \pm 2,30^*$	$15,70 \pm 3,36^*$	$1,40 \pm 0,22^*$	$2,37 \pm 0,65^*$
	14-та	$17,71 \pm 3,00^*$	$18,42 \pm 6,90^*$	$1,38 \pm 0,13^*$	$2,72 \pm 0,64^*$
	Після лікування	$12,00 \pm 3,57^*$	$15,70 \pm 3,16^*$	$1,66 \pm 0,21^*$	$4,17 \pm 0,46$
№ 6, n=17, нормоергічна	7-ма	$14,38 \pm 1,40^*$	$13,75 \pm 2,90^*$	$1,74 \pm 0,13$	$4,22 \pm 0,49$
	14-та	$7,76 \pm 0,60^*$	$8,94 \pm 0,90^*$	$2,03 \pm 0,19^*$	$3,53 \pm 0,41$
	Після лікування	$8,37 \pm 0,57^*$	$9,12 \pm 1,14^*$	$1,98 \pm 0,23^*$	$4,14 \pm 0,46$
Контроль, n=74		$3,20 \pm 0,85$	$5,92 \pm 0,30$	$1,82 \pm 0,07$	$3,85 \pm 0,24$

Примітка. \* — ступінь вірогідності порівняно з контролем,  $P < 0,05$ .



лення такого типу імунореактивності як варіанта ареакивної індивідуальної адренергічної імунореактивності організму.

Для першої групи хворих характерним було зниження рівня Т-адренорецепції при першому обстеженні: він був нижче встановленої норми для здорових осіб —  $(1,2 \pm 0,8) \%$ , проте на 14-ту добу спостереження цей показник значно підвищився і до кінця лікування залишався таким же високим — варіант запізнілої ІА ІРО. Ступінь автосенсибілізації до антигенів рогівки у даної категорії хворих при першому обстеженні становив  $(8,40 \pm 4,21) \%$ , але надалі вона різко підвищилася до  $(15,6 \pm 3,19) \%$  і залишалася на такому ж високому рівні до закінчення курсу лікування (див. табл. 2). При такому варіанті ІА ІРО відзначено прогресивне зниження абсолютної кількості лімфоцитів від першого до третього обстеження, і при цьому реєструвалося пригнічення фагоцитарної активності нейтрофілів протягом усього курсу лікування.

У другій групі хворих вже при першому обстеженні показник Т-адренорецепції був істотно підвищений  $(8,2 \pm 0,70) \%$ , але на 14-ту добу спостереження він ще більше підвищився і залишався на цьому підвищеному рівні до кінця лікування — варіант високої ІА ІРО. Динаміка ступеня автосенсибілізації організму до автоантигенів рогівки відображала динаміку рівня Т-адренорецепції. При підвищеному значенні даного показника при першому обстеженні відзначається подальше збільшення ступеня автосенсибілізації до антигенів рогівки на 14-ту добу після опіку і вона залишалася такою ж підвищеною після лікування. При варіанті високої ІА ІРО відзначено помірне зниження абсолютної кількості лімфоцитів і фагоцитуючих клітин навіть після закінчення курсу лікування.

У третій групі хворих високий рівень Т-адренорецепції

відзначений вже при першому обстеженні  $(17,33 \pm 3,21) \%$ . Таким же високим цей показник виявився і на 14-ту добу з моменту опіку, ще більше він зріс після закінчення лікування  $(20,0 \pm 5,48) \%$ . Такий варіант ІА ІРО, що спостерігався у хворих з тяжкими опіками очей, відзначено як тривалу гіперергічну ІА ІРО. Для цього варіанта характерним був високий ступінь автосенсибілізації організму до антигенів рогівки, який становив  $(13,00 \pm 3,26)$ ,  $(19,17 \pm 7,60)$  і  $(10,67 \pm 2,40) \%$  відповідно при першому, другому і третьому обстеженнях. При цьому варіанті ІА ІРО до кінця лікування відзначався найнижчий рівень абсолютної кількості лімфоцитів  $(1,08 \pm 0,1)$  і вірогідно зниженою була абсолютна кількість фагоцитуючих клітин протягом усіх термінів спостереження.

У четвертій групі хворих з тяжкими опіками очей показник Т-адренорецепції при першому обстеженні був значно підвищений і становив  $(16,92 \pm 2,13) \%$ , до 14-ї доби спостереження він знизився до рівня норми —  $(3,69 \pm 0,66) \%$ , проте надалі рівень Т-адренорецепції підвищувався до кінця лікування до  $(7,15 \pm 2,31) \%$  (варіант лабільної ІА ІРО). Ідентичною до динаміки Т-адренорецепції була і динаміка автосенсибілізації до антигенів рогівки (див. табл. 2). Для цих хворих з тяжкими опіками очей характерним було зниження абсолютної кількості лімфоцитів і фагоцитів на 14-ту добу з моменту опіку і після закінчення курсу лікування.

У п'ятій групі хворих на 7-му добу після опіку було відмічено найвищий рівень Т-адренорецепції —  $(24,00 \pm 2,30) \%$ , надалі відзначено поступове його зниження, проте після закінчення лікування цей показник залишався на рівні, що значно перевищував нормативний —  $(12,00 \pm 3,57) \%$  (варіант гіперергічної ІА ІРО). Для цього варіанта ІА ІРО характерним

було вірогідне зниження абсолютної кількості лімфоцитів протягом усіх термінів спостереження і пригнічення фагоцитарної активності нейтрофілів на 7-му і 14-ту добу після опікової травми.

У шостій групі хворих відзначено помірне підвищення рівня Т-адренорецепції на 7-му добу після опіку —  $(14,38 \pm 1,44) \%$ , на 14-ту добу спостереження цей показник знизився майже вдвічі  $(7,76 \pm 0,6) \%$  і продовжував залишатися приблизно на такому ж рівні до кінця курсу лікування —  $(8,37 \pm 0,57) \%$  (нормоергічний варіант ІА ІРО). Ступінь сенсибілізації до автоантигенів рогівки у цих хворих змінювався аналогічно рівню Т-адренорецепції:  $(13,75 \pm 2,94) \%$ ;  $(8,94 \pm 0,9) \%$  і  $(9,12 \pm 1,14) \%$  при першому, другому і третьому обстеженнях відповідно. У даної категорії хворих відзначено незначне підвищення абсолютної кількості лімфоцитів і вірогідно не відрізнялося від нормативного значення абсолютного вмісту фагоцитів протягом усіх термінів спостереження.

Клінічний аналіз 20 історій хвороби пацієнтів з опіковою травмою одного ока ІV ступеня тяжкості показав, що неускладнене приживлення трансплантата відзначено у 9 хворих, а у 11 пацієнтів післяопераційний період ускладнився інфільтрацією рогівки, ексудативним увеїтом або розплавленням трансплантата, що потребувало його заміни. Слід вказати, що з 9 хворих із повноцінним приживленням рогівкового трансплантата 6 пацієнтів належали до шостої групи хворих з нормоергічним варіантом ІА ІРО, тимчасом як ускладнені випадки післяопераційного клінічного перебігу після проведеної кератопластики спостерігалися у хворих з ареакивним, запізнілим, тривалим гіперергічним, лабільним і гіперергічним варіантами ІА ІРО. У хворих з ІІІ А

ступенем тяжкості опікової травми при варіанті нормоергічної ІА ІРО епітелізація дефекту рогівки завершилася на  $(16,5 \pm 0,34)$  добу, а у пацієнтів, зарахованих до 0, 1, 2, 3, 4 і 5-го варіантів ІА ІРО, ерозійний процес в ураженій опіком рогівці тривав  $(29,7 \pm 2,16)$  днів.

Таким чином, проведений клініко-імунологічний аналіз дозволив встановити, що неуспадкований перебіг опікової хвороби відзначений саме в шостій групі хворих із варіантом нормоергічної ІА ІРО. У цих пацієнтів активно перебігали процеси репаративної регенерації рогівки при опіку очей III А ступеня тяжкості, а при IV ступені тяжкості опіку був відзначений неуспадкований характер клінічного перебігу післяопераційного періоду при проведенні лікувальної кератопластики. Слід зазначити, що у хворих з нормоергічним варіантом ІА ІРО не було жодного випадку ретрансплантацій рогової оболонки (див. табл. 1).

Отже, відзначений у хворих шостої групи варіант ІА ІРО можна розцінювати як фізіологічно адекватну реакцію організму на стресорний чинник (опікову травму ока). При цьому варіанті ІА ІРО високим був показник Т-адренорецепції на 7-му добу спостереження зі зниженням його значення до 14-ї доби після опікової травми. У наших попередніх дослідженнях вказано [2], що така динаміка змін Т-адренорецепції є фізіологічно адекватною імунореактивністю організму на опікову травму ока, припускає раннє активне включення симпатoadrenalової системи (САС) до відповідної реакції на дію стресорного чинника. Зниження Т-адренорецепції на 14-ту добу і підтримка цього показника на певному рівні до кінця лікування, мабуть, є показником помірної активації САС, що забезпечує необхідну оптиміза-

цію функціонування основних ланок і елементів нейро-імундоендокринної регуляції на всіх її ієрархічних рівнях (від молекулярно-клітинного до організмового) і, таким чином, сприяє формуванню стійкості до ушкоджувальних впливів.

Високий рівень Т-адренорецепції на 7-му добу спостереження зі зниженням його до 14-ї доби опікової хвороби був відзначений також у хворих, які належали до четвертої і п'ятої груп згідно з виділеними варіантами ІА ІРО. Проте у четвертій групі хворих при активному включенні САС у реакцію організму на дію стресового чинника на 7-му добу спостереження (високий рівень Т-адренорецепції), мабуть, спричинило різке виснаження САС до 14-ї доби (низький рівень Т-адренорецепції), що не забезпечило підтримки на належному рівні адаптивних реакцій організму і знизило стійкість до ушкоджувальної дії стресового чинника. У п'ятій групі хворих з початково високим рівнем активації САС (на 7-му добу спостереження відзначено найбільш високий рівень Т-адренорецепції), незважаючи на зниження рівня Т-адренорецепції, його значення залишається достатньо високим як на 14-ту добу, так і після закінчення лікування. Даний варіант є гіперергічною ІА ІРО, оскільки така активація САС значно перевищує необхідну й адекватну фізіологічну норму, що зумовило несприятливий характер клінічного перебігу опікового процесу в оці.

Таким чином, слід вважати, що стійкість до стресових ушкоджень при опіковій травмі ока залежить від особливостей індивідуальної адренергічної імунореактивності організму. Фізіологічно адекватною ІА ІРО слід визнати її нормоергічний варіант, при якому спостерігається помірна активація САС у ранні терміни після

опіку з подальшим її зниженням, але із збереженням достатнього рівня активації САС, що забезпечує оптимальне функціонування механізмів імунного гомеостазу. Підтримка на належному рівні антиген-структурного гомеостазу забезпечує не лише запобігання автоімунних уражень спеціалізованих структур органа зору, але й сприяє активному перебігу процесів репаративної регенерації в ушкодженій опіком роговій оболонці ока.

Для правомірної оцінки адекватності або неадекватності змін ІРО у хворих з тяжкими опіками очей в процесі розвитку опікової хвороби відносно їх стійкості до стресових ушкоджень можуть бути використані виділені нами варіанти ІА ІРО. При цьому патернами (ISR) можуть служити такі показники ІРО, як рівень Т-адренорецепції «активних» лімфоцитів, рівень автосенсибілізації організму до антигенів тканин ока (АГ рогівки), а також абсолютний вміст імунокомпетентних клітин (кількість лімфоцитів і клітин мононуклеарної фагоцитуючої системи).

Результати проведених клініко-імунологічних порівнянь у хворих з тяжкими опіками очей дозволяють зробити висновок про необхідність визначення індивідуальних особливостей імунореактивності організму при опіковій хворобі очей з метою:

— прогнозування характеру клінічного перебігу і наслідків опікового процесу в оці;

— визначення стійкості до стрес-індукованих уражень високоспеціалізованих структур органа зору;

— своєчасного проведення у виділених групах ризику з негативними варіантами індивідуальної імунореактивності організму відповідної імунокоригувальної терапії.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Пиенникова М. Г. Стресс: регуляторные системы и устойчивость к стрессорным повреждениям // Дизрегуляторная патология / Под ред Г. Н. Крыжановского. — М.: Медицина, 2002. — Гл. 13. — С. 307-324.

2. Дегтяренко Т. В., Чаланова Р. И. Аднергична імунологічна реактивність організму до дії стресорного чинника // Досягнення біології та медицини. — 2003. — № 2. — С. 29-34.

3. Дегтяренко Т. В., Макулькин Р. Ф. Биогенные стимуляторы и им-

мунореактивность. — Одесса, 1997. — Т. II. — С. 80-98.

4. Дегтяренко Т. В., Чаланова Р. И. Спосіб визначення ступеня опікового стресу. — Деклараційний патент на винахід, № 2003031347; 15.12.03. — Бюл. № 12.

УДК 617.7-001.17-06:612.176

Т. В. Дегтяренко, Р. І. Чаланова

### ВАРІАНТИ АДРЕНЕРГІЧНОЇ ІМУНОРЕАКТИВНОСТІ ОРГАНІЗМУ І РЕЗИСТЕНТНІСТЬ ДО СТРЕСОВИХ УШКОДЖЕНЬ ПРИ ОПІКАХ ОЧЕЙ ТЯЖКИХ СТУПЕНІВ

Вивчено індивідуальну аднергичну імунореактивність організму (ІА ІРО) у 63 хворих з опіками очей різних ступенів тяжкості. За рівнем і спрямованістю динаміки Т-аднерорецепції було виділено 7 варіантів ІА ІРО. Кожному виділеному варіанту ІА ІРО відповідали характерні зміни імунологічної реактивності організму, в тому числі й сенсibilізації до аутоантигенів тканин ока, а також особливості клінічного перебігу опікової хвороби ока.

**Ключові слова:** індивідуальна аднергична імунореактивність організму, патогенез опіків ока.

UDC 617.7-001.17-06:612.176

T. V. Degtyarenko, R. I. Chalanova

### THE VARIANTS OF ADRENENERGICAL IMMUNOLOGICAL REACTIVITY OF THE ORGANISM AND ITS STABILITY TO THE STRESS INJURIES IN CASE OF EYE BURNS OF HARD DEGREE

The individual adrenenergical immunological reactivity of the organism (IA IRO) was investigated in 63 patients with eye burns of various degree.

7 types of IA IRO have been allocated by level and orientation of T-adrenoreception dynamics changes.

According to the type of IA IRO, the distinctive immunologic changes, including disturbances of specific immunity to antigens of eye tissue and peculiarities of the clinical course of burn process were marked in examined patients.

**Key words:** the individual immunological status of the organism, pathogenesis of eye burns.

УДК 618.17-056.253

О. О. Зелінський, д-р мед. наук, проф., С. П. Громанчук,

І. О. Фортуна, канд. мед. наук, доц.

## ОСОБЛИВОСТІ ГОРМОНАЛЬНИХ ПОРУШЕНЬ ПРИ НАДМІРНИХ ФІЗИЧНИХ НАВАНТАЖЕННЯХ У ЖІНОК ІЗ ДЕФІЦИТОМ МАСИ ТІЛА

Одеський державний медичний університет

Зростання популярності фізичної культури та спорту протягом останнього десятиліття виявило несприятливий вплив надмірних фізичних навантажень на репродуктивну функцію жіночого організму [1–3]. При аналізі пов'язаних із фізичними навантаженнями нейроендокринно-метаболічних порушень слід враховувати поєднаний вплив багатьох факторів (характеру, тривалості та інтенсивності навантаження, складу тіла, психологічної основи особистості, стресових факторів, обумовлених участю в спортивних змаганнях) [1; 4]. Нерідко надмірні фізичні навантаження по-

єднуються зі зниженням маси тіла, що поглиблює порушення гомеостазу [1; 5; 6].

Метою нашого дослідження було вивчення вмісту гіпофізарних і яєчникових гормонів у жінок із надмірними фізичними навантаженнями та істотними обмеженнями маси тіла.

### Матеріали та методи дослідження

Нами було обстежено 80 жінок, які регулярно займаються спортом і мають дефіцит маси тіла, а також 22 жінки, які склали контрольну групу. Серед обстежених віком до 25 років було 29 (36,2 %) жінок, 25–29 років — 28 (35 %),

30–34 роки — 13 (16,2 %), 35–40 років — 10 (12,6 %). Стандартна маса тіла обчислювалася за індексом Брока. Жінки були розділені на 4 однорідні групи, підібрані методом рандомізації. У 1-й групі жінок утрата маси тіла становила до 5 % від нормальної маси тіла, у 2-й — 5–9 %, у 3-й — 10–15 %, у 4-й — понад 15 %. Вивчався гормональний баланс протягом менструального циклу, а саме: вміст естрадіолу (Е<sub>2</sub>), прогестерону (П), фолікулостимулюючого (ФСГ), лютеїнізуючого (ЛГ) гормонів у сироватці крові в 1-й та 2-й фазах менструального циклу і кортизолу (К). Вміст



$E_2$  та П визначали радіоімунологічним методом за допомогою стандартних наборів «ХОПИБОХ» (Беларусь), вміст ФСГ, ЛГ і К — імуноферментним методом за допомогою стандартних наборів «Алкор Био» (Росія, Санкт-Петербург).

Порушення менструальної функції за типом олігоменореї і вторинної аменореї відзначено у 17,8 % обстежених жінок. При регулярних менструаціях у обстежених жінок спостерігалися ановуляторні цикли (19 %), альгодисменорея (47 %), передменструальний синдром (34 %).

### Результати дослідження та їх обговорення

Як видно з табл. 1, у 1-й та 2-й групах вміст  $E_2$ , П порівняно з контрольною групою вірогідно не змінюється, хоча спостерігається тенденція до деякого зниження гормонального фону в обох фазах менструального циклу. Водночас у 3-й групі спостерігається вірогідне зниження в 1-й половині менструального циклу  $E_2$  на 21,6 % ( $0,51 \pm 0,05$  проти  $0,40 \pm 0,02$ ,  $P < 0,05$ ) порівняно з контроль-

ною групою, на 24,5 % ( $0,53 \pm 0,04$  проти  $0,40 \pm 0,02$ ,  $P < 0,05$ ) порівняно з 1-ю групою і на 18,4 % ( $0,49 \pm 0,03$  проти  $0,40 \pm 0,02$ ,  $P < 0,05$ ) порівняно з 2-ю групою. У 4-й групі вміст  $E_2$  продовжує знижуватися при відсутності вірогідних відмінностей між 3-ю та 4-ю групами ( $0,40 \pm 0,02$  проти  $0,37 \pm 0,02$ ,  $P > 0,05$ ). Подібна картина спостерігається і з вмістом П у 1-й половині менструального циклу при відсутності вірогідних відмінностей у вмісті П у контрольній, 1-й та 2-й групах. У 3-й групі спостерігається вірогідне зниження вмісту гормону на 23,1 % ( $0,40 \pm 0,03$  проти  $0,52 \pm 0,04$ ,  $P < 0,05$ ), у 4-й групі — на 34,6 % ( $0,34 \pm 0,03$  проти  $0,52 \pm 0,04$ ,  $P < 0,05$ ) порівняно з контрольною групою.

При вивченні вмісту цих гормонів у 2-й половині менструального циклу, при відсутності вірогідних відмінностей у вмісті  $E_2$  у контрольній, 1-й та 2-й групах, у 3-й групі спостерігається вірогідне зниження:  $0,72 \pm 0,03$  проти  $0,81 \pm 0,02$ ,  $P < 0,05$  (на 11,2 %) порівняно з контрольною групою;  $0,72 \pm 0,03$  проти  $0,79 \pm 0,03$ ,  $P < 0,05$

(на 8,9 %) порівняно з 1-ю групою;  $0,72 \pm 0,03$  проти  $0,77 \pm 0,02$ ,  $P < 0,05$  (на 6,5 %) порівняно з 2-ю групою. У 4-й групі триває зниження вмісту  $E_2$ , що виявляється в вірогідному зниженні порівняно з 3-ю групою на 25,3 % ( $0,61 \pm 0,02$  проти  $0,72 \pm 0,03$ ,  $P < 0,05$ ). Подібна картина спостерігається і з вмістом П у 2-й половині менструального циклу. Так, при відсутності вірогідних відмінностей у контрольній, 1-й та 2-й групах, у 3-й групі спостерігається вірогідне зниження вмісту П на 25,6 % ( $32,8 \pm 2,3$  проти  $44,1 \pm 2,1$ ,  $P < 0,05$ ), у 4-й групі — на 44,7 % ( $24,4 \pm 2,1$  проти  $44,1 \pm 2,1$ ,  $P < 0,05$ ) відносно контрольної групи.

При вивченні вмісту ФСГ, ЛГ, К у сироватці крові в 1-й та 2-й фазах менструального циклу в жінок, які перебувають в умовах тривалих фізичних навантажень (табл. 2), виявлено, що в 1-й та 2-й фазах менструального циклу вірогідних відмінностей у контрольній, 1-й, 2-й групах у вмісті ФСГ, ЛГ і К немає. Водночас у 1-й фазі менструального циклу в 3-й групі наявне зниження вмісту ФСГ на 22,7 % ( $9,12 \pm 0,43$  проти  $11,81 \pm 0,71$ ,  $P < 0,05$ ); ЛГ — на 23,3 % ( $7,14 \pm 0,37$  проти  $9,31 \pm 0,91$ ,  $P < 0,05$ ); відповідно в 4-й групі — на 30,5 і 35,1 % відносно контрольної групи.

Подібна картина спостерігається і в 2-й фазі менструального циклу. Так, вміст ФСГ у 3-й групі знижується на 19,4 % ( $9,12 \pm 0,71$  проти  $11,31 \pm 1,01$ ,  $P < 0,05$ ), ЛГ — на 13,9 % ( $14,04 \pm 0,83$  проти  $16,31 \pm 1,01$ ,  $P < 0,05$ ); відповідно в 4-й групі — на 28,0 % ( $8,14 \pm 0,61$  проти  $11,31 \pm 1,01$ ,  $P < 0,05$ ) і на 17,2 % ( $13,51 \pm 0,37$  проти  $16,31 \pm 1,01$ ,  $P < 0,05$ ). Вміст К при відсутності вірогідних змін у 1-й та 2-й групах збільшується в 3-й групі на 9,8 % ( $629 \pm 12$  проти  $573 \pm 12$ ,  $P < 0,05$ ) і в 4-й групі — на 14,7 % ( $657 \pm 13$  проти  $573 \pm 12$ ,  $P < 0,05$ ).

Таблиця 1

Вміст естрадіолу і прогестерону в сироватці крові в 1-й та 2-й фазах менструального циклу в жінок, які перебувають в умовах тривалих фізичних навантажень,  $M \pm m$

Група	12–16-й день циклу		21–26-й день циклу	
	$E_2$	П	$E_2$	П
Контрольна, n=22	$0,51 \pm 0,05$	$0,52 \pm 0,04$	$0,81 \pm 0,02$	$44,1 \pm 2,1$
1-ша, n=20	$0,53 \pm 0,04$ P1–P2>0,05	$0,49 \pm 0,03$ P1–P2>0,05	$0,79 \pm 0,03$ P1–P2>0,05	$41,3 \pm 2,4$ P1–P2>0,05
2-га, n=20	$0,49 \pm 0,03$ P1–P3>0,05 P2–P3>0,05	$0,47 \pm 0,04$ P1–P3>0,05 P2–P3>0,05	$0,77 \pm 0,02$ P1–P3>0,05 P2–P3>0,05	$40,1 \pm 2,4$ P1–P3>0,05 P2–P3>0,05
3-тя, n=20	$0,40 \pm 0,02$ P1–P4<0,05 P2–P4<0,05 P3–P4<0,05	$0,40 \pm 0,03$ P1–P4<0,05 P2–P4<0,05 P3–P4>0,05	$0,72 \pm 0,03$ P1–P4<0,05 P2–P4<0,05 P3–P4>0,05	$32,8 \pm 2,3$ P1–P4<0,05 P2–P4<0,05 P3–P4<0,05
4-та, n=20	$0,37 \pm 0,02$ P1–P5<0,01 P2–P5<0,05 P3–P5<0,05 P4–P5>0,05	$0,34 \pm 0,03$ P1–P5<0,05 P2–P5<0,05 P3–P5<0,05 P4–P5>0,05	$0,61 \pm 0,02$ P1–P5<0,05 P2–P5<0,05 P3–P5<0,05 P4–P5<0,05	$24,4 \pm 2,1$ P1–P5<0,01 P2–P5<0,05 P3–P5<0,05 P4–P5<0,05

Примітка.  $E_2$  — вміст естрадіолу, нмоль/л; П — вміст прогестерону, нмоль/л.



**Вміст фолікулостимулюючого, лютеїнізуючого гормону, кортизолу в сироватці крові в 1-й та 2-й фазах менструального циклу у жінок, які перебувають в умовах тривалих фізичних навантажень, М±m**

Група	12–16-й день циклу		21–26-й день циклу		К
	ФСГ	ЛГ	ФСГ	ЛГ	
Контрольна, n=22	11,81±0,71	9,31±0,91	11,31±1,01	16,31±1,01	573±12
1-ша, n=20	11,21±0,54 P1–P2>0,05	9,17±0,87 P1–P2>0,05	11,37±1,12 P1–P2>0,05	16,14±1,21 P1–P2>0,05	569±14 P1–P2>0,05
2-га, n=20	10,27±0,63 P1–P3>0,05 P2–P3>0,05	9,01±0,64 P1–P3>0,05 P2–P3>0,05	10,12±1,18 P1–P3>0,05 P2–P3>0,05	15,37±1,17 P1–P3>0,05 P2–P3>0,05	594±17 P1–P3>0,05 P2–P3>0,05
3-тя, n=20	9,12±0,43 P1–P4<0,05 P2–P4<0,05 P3–P4>0,05	7,14±0,37 P1–P4<0,05 P2–P4<0,05 P3–P4<0,05	9,12±0,71 P1–P4<0,05 P2–P4<0,05 P3–P4>0,05	14,04±0,83 P1–P4<0,05 P2–P4>0,05 P3–P4>0,05	629±12 P1–P4<0,05 P2–P4<0,05 P3–P4<0,05
4-та, n=20	8,21±0,34 P1–P5<0,01 P2–P5<0,05 P3–P5<0,05 P4–P5>0,05	6,04±0,33 P1–P5<0,05 P2–P5<0,05 P3–P5<0,05 P4–P5<0,05	8,14±0,61 P1–P5<0,05 P2–P5<0,05 P3–P5<0,05 P4–P5>0,05	13,51±0,37 P1–P5<0,05 P2–P5<0,05 P3–P5<0,05 P4–P5>0,05	657±13 P1–P5<0,05 P2–P5<0,05 P3–P5<0,05 P4–P5<0,05

*Примітка.* ФСГ — вміст фолікулостимулювального гормону, мЛМоль/л; ЛГ — вміст лютеїнізуючого гормону, мЛМоль/л; К — вміст кортизолу, нМоль/л.

### Висновки

Надмірне фізичне навантаження у жінок із дефіцитом маси тіла викликає дисбаланс у репродуктивній гормональній системі. У жінок із різною втратою маси тіла відзначаються різні гормональні зміни, що характеризуються зниженням гонадотропних і яєчникових гормонів і підвищенням рівня кортизолу.

Ступінь гормональних порушень корелює з тяжкістю синдрому дефіциту маси тіла.

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Функциональная гипоталамическая аменорея* / Н. В. Зеленина, Г. В. Долгов, А. Б. Ильин, С. В. Бескровный // Рос. вестн. акушера-гинеколога. — 2003. — № 1. — С. 20–24.

2. *Яковлева Э. Б., Железная Р. А., Серебрянская Т. В.* Формирование генеративной функции девочек // Педиатрия. — 1999. — № 1. — С. 87–89.

3. *Эндокринология: Руководство для врачей* / Б. А. Зелинский, А. А. Зелинский, Н. Б. Зелинский / Под ред. Б. А. Зелинского. — Одесса: ОКФА, 2000. — Т. 1. От симптома, синдрома к диагнозу. — 320 с.

4. *Репродуктивная эндокринология: Пер с англ.* / Под ред. С. С. К. Йена, Р. Б. Джаффе. — В 2-х т. — Т. 1. — М.: Медицина, 1998. — 704 с.

5. *Состояние репродуктивного здоровья женщин-спортсменок* / Е. И. Сазыкина, Э. К. Айламазян, Д. А. Ниаури, Т. А. Евдокимова // Журн. акушерства и женских болезней. — 2001. — № 2. — С. 33–37.

6. *Манухин И. Б., Тумилович Л. Г., Геворкян М. А.* Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2003. — 247 с.

УДК 618.17-056.253

О. О. Зелінський, С. П. Громанчук, І. О. Фортуна

#### ОСОБЛИВОСТІ ГОРМОНАЛЬНИХ ПОРУШЕНЬ ПРИ НАДМІРНИХ ФІЗИЧНИХ НАВАНТАЖЕННЯХ У ЖІНОК З ДЕФІЦИТОМ МАСИ ТІЛА

Вивчався вміст гіпофізарних і стероїдних гормонів протягом менструального циклу в жінок з різними ступенями дефіциту маси тіла на фоні надмірних фізичних навантажень. Виявлено вірогідне зниження яєчникових і гіпофізарних гормонів протягом менструального циклу і підвищення рівня кортизолу.

Зроблено висновок, що дефіцит маси тіла, обумовлений надмірними фізичними навантаженнями, спричинює порушення гормонального гомеостазу, тяжкість яких корелює зі ступенем дефіциту маси тіла.

**Ключові слова:** дефіцит маси тіла, гіпофізарні та стероїдні гормони, надлишкові фізичні навантаження.

UDC 618.17-056.253

O. O. Zelinsky, S. P. Gromanchuk, I. O. Fortuna

#### PECULIARITIES OF HORMONE DISTURBANCES AT EXCESSIVE PHYSICAL LOADING IN WOMEN WITH BODY MASS DEFICIENCY

Content of hypophysal and steroid hormones during menstrual cycle in women with various degrees of body mass deficiency on the background of excessive physical loading has been studied. Trustworthy reduction of ovary and hypophysal hormones during menstrual cycle and increase of cortisol level have been revealed.

It has been concluded that body mass deficiency, caused by excessive physical loading leads to disturbances of hormone homeostasis, which gravity correlates with the degree of body mass deficiency.

**Key words:** body mass deficiency, hypophysal and steroid hormones, excessive physical loading.

УДК 616.379.-008.64.-085

Г. Ф. Генделека, д-р мед. наук, доц., К. М. Павловська, канд. мед. наук, доц.

## СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ПЕРЕБІГ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-го ТИПУ ТА ПРИНЦИПИ ЙОГО ЛІКУВАННЯ

Одеський державний медичний університет

Цукровий діабет (ЦД) — це не раз і назавжди застиглий стан, він являє собою динамічний прогресуючий процес, що не завжди враховується при розробці терапевтичної тактики лікарями-ендокринологами. З одного боку, це захворювання є втіленням варіабельної комбінації інсулінорезистентності і порушеної секреторної функції  $\beta$ -клітин, з іншого — впродовж тривалого перебігу ЦД 2-го типу змінюється характер хвороби, а разом з цим можливості та методи терапевтичного впливу. З урахуванням патофізіологічних механізмів розвитку ЦД 2-го типу та його прогресуючого характеру в процесі еволюції основні принципи лікування мають бути такі:

— лікування ЦД 2-го типу повинно бути патогенетично орієнтованим, тобто скерованим на ланки патогенезу захворювання;

— для досягнення максимального впливу лікування повинно мати характер комбінованої терапії в зв'язку з багатосторонністю патогенетичних механізмів;

— патогенетична терапія повинна бути диференційованою — різною залежно від форми захворювання і стадії процесу.

Основними ланками патогенезу ЦД 2-го типу є [1; 3; 7; 8; 16; 18; 21]:

1. Інсулінорезистентність.
2. Дисфункція  $\beta$ -клітин.
3. Надмірна продукція глюкози печінкою.

### Резистентність тканин-мішеней до інсуліну

Інсулінорезистентність (ІР) відіграє центральну роль в патогенезі ЦД 2-го типу і є найбільш раннім проявом захворювання [6; 26]. Під ІР розуміють порушення біологічної дії інсуліну, що супроводжується зменшенням асиміляції глюкози тканинами і призводить до хронічної компенсаторної гіперінсулінемії. Причиною ІР можуть бути структурні та функціональні зміни рецепторів, а також порушення на пострецепторному рівні. Різні мутації можуть призвести до функціональних порушень рецепторів. Між концентрацією інсуліну в плазмі крові та кількістю рецепторів існує зворотний зв'язок, внаслідок чого гіперінсулінізм зменшує кількість рецепторів на мембрані клітини. На мембрані жирової клітини міститься близько 300 000 рецепторів інсуліну, для максимальної дії досить окупації 5–10 % їхньої кількості. Спочатку відбувається зменшення афінності рецепторів інсуліну, що призводить до зниження чутливості, а потім зменшується їх кількість, що компенсується високою концентрацією інсуліну.

Велике значення у розвитку ІР надається ожирінню, яке є супровідним ЦД 2-го типу. У хворих на ожиріння чітко проявляється зворотний зв'язок між чутливістю адипоцитів до інсуліну і вмістом інсуліну в крові. Як провідна ланка ІР може бути генетично детермінованою і набутою [26].

У частини хворих передуюче ожиріння і пов'язана з ним ІР можуть зрештою призвести до розвитку ЦД 2-го типу, але у тому випадку, якщо окремий спадковий фактор обмежує секреторну потужність  $\beta$ -клітин за умов індукованої ожирінням ІР. У цьому випадку зменшення маси тіла є ефективним методом лікування ЦД 2-го типу.

У решти хворих — ЦД 2-го типу та ожиріння є супровідними результатами одного генетичного дефекту, який первинно призводить до ІР скелетної мускулатури. Зменшення маси тіла як лікувальний вплив у таких хворих само по собі не дає достатнього ефекту.

Інсулін регулює гомеостаз глюкози за допомогою трьох скоординованих механізмів, порушення будь-якого із них може призвести до розвитку ІР:

1. Стимуляція утилізації глюкози периферійними тканинами.
2. Пригнічення продукції глюкози печінкою.

3. Стимуляція утилізації глюкози внутрішніми органами.

У здорової людини 75–85 % усієї глюкози, яка всмоктується, асимілює мускулатура. Значна частина порушень інсулінозалежної утилізації глюкози за умов ЦД 2-го типу пов'язана з поперечно-смугастою мускулатурою. Зменшення асиміляції глюкози мускулатурою після їди є однією з основних причин постпрандіальної глікемії.

#### **Надмірна продукція глюкози печінкою**

За умов ЦД 2-го типу збільшення глюкози крові натще чітко корелює з підвищеною продукцією глюкози печінкою. Різке збільшення продукції глюкози печінкою відбувається вночі, коли базальний вміст глюкози досягає мінімуму. Надмірна продукція глюкози значною мірою обумовлена збільшенням глікогеногенезу, значно менше — глікогенолізу [12; 24]. Оскільки основним потужним інгібітором продукції глюкози печінкою є інсулін, то йдеться про виражену ІР печінки. Зі збільшенням ступеня тяжкості ЦД 2-го типу порушення інгібіторного ефекту інсуліну підсилюється.

#### **Утилізація глюкози внутрішніми органами**

Вклад цього процесу в ІР незначний, оскільки тільки 7 % від потреби організму в глюкозі йде на підтримку роботи внутрішніх органів. Чутливість останніх до інсуліну залежить від вмісту вільних жирних кислот і зменшується за умов вісцерального ожиріння, при якому збільшується мобілізація жирних кислот із внутрішньоабдомінальної жирової тканини.

#### **Механізм розвитку ІР**

Як зазначалося вище, ІР за умов ЦД 2-го типу може бути пов'язана як з порушенням функції рецепторів, так і пострецепторних механізмів. Од-

нак порушення рецепторів не відіграють значної ролі в розвитку ІР. Визначальним механізмом розвитку ІР при ЦД 2-го типу є зменшення активності рецепторної кінази і глюкозотранспортної системи. Глюкозотранспортери належать до глікопротеїдів, кількість яких генетично детермінована. Про те, що ІР є первинною ланкою ЦД 2-го типу, свідчать такі дані:

— зменшення чутливості тканин до інсуліну є найбільш ранньою аномалією;

— гіперкалорійне харчування в осіб із надмірною масою тіла призводить до розвитку ІР;

— зменшення маси тіла в огрядних осіб призводить до відновлення чутливості до інсуліну і ранньої фази секреції інсуліну.

Таким чином, у виникненні ІР при ЦД 2-го типу мають значення як рецепторні, так пострецепторні порушення.

Динаміка розвитку ІР є такою. При порушенні толерантності до вуглеводів відзначається незначна ІР, обумовлена зменшенням кількості рецепторів інсуліну та їх афінності (рецепторний дефект). Вміст глюкози у крові дозволяє визначити: який дефект переважає — рецепторний чи пострецепторний [4; 22]. При рівні глюкози нижче 7,8 ммоль/л основну роль у виникненні ІР відіграють рецепторні порушення. Для переважно рецепторного дефекту характерним є зсув кривої вправо при дослідженні за допомогою клемп-методу, тобто підвищення потреби в інсуліні для досягнення певної швидкості утилізації глюкози. При цьому максимальна швидкість утилізації глюкози не змінюється [9]. У хворих за умов високої гіперглікемії (більше 10 ммоль/л) і вираженої ІР переважає пострецепторний дефект. Між цими вищенаведеними проявами ІР при ЦД 2-го типу відносна значущість рецепторних і пострецепторних порушень змі-

нюється — у міру підсилення ІР зростає виразність пострецепторного блоку. Для переважно пострецепторного дефекту є характерним пропорційне зменшення дії інсуліну при всіх його концентраціях у плазмі крові, якщо максимальна утилізація глюкози знижена. Рівень концентрації глюкози у крові дає можливість визначити, резистентність яких органів і тканин домінує на різних етапах захворювання. На ранніх стадіях розвитку ЦД 2-го типу, коли глікемія не перевищує 7,8 ммоль/л, вже є печінкова та периферійна ІР. Периферійна ІР більш виразна й визначає величину глікемії натще [11; 12]. У міру прогресування притаманних ЦД 2-го типу порушень все більшу роль починає відігравати печінкова ІР. У разі глікемії натще більше 10 ммоль/л головним фактором впливу на підтримання гіперглікемії є надмірна продукція глюкози печінкою.

Резистентність до інсуліну характерна не тільки для вуглеводного, але й для жирового обміну в хворих на ЦД 2-го типу. Пострецепторні порушення знаходять також у хворих на ЦД 2-го типу з нормоінсулінемією, тобто в осіб із нормальною масою тіла з маніфестним ЦД. Кількісні відмінності між ЦД 2А і 2Б типу з однаковою периферійною ІР можна пояснити різним ступенем ожиріння. Крім того, у хворих на ЦД 2-го типу зі значним абсолютним дефіцитом інсуліну гіперглікемія є проявом недостатнього пригнічення продукції глюкози печінкою.

Тканинна чутливість до інсуліну змінюється у різні періоди життя. Зі збільшенням віку вона зменшується — як у людей, так і тварин. Найбільша стимулювальна дія інсуліну на метаболізм глюкози відзначається у людей віком 5–15 років, а потім чутливість тканин до інсуліну поступово зни-

жується, досягаючи в осіб віком 80 років дуже низьких показників [13]. Гіперглікемія може вторинно посилювати інсулінорезистентність, впливаючи таким чином на перебіг ЦД 2-го типу. Хронічна гіперглікемія призводить до зменшення глюкорецепторів на 50 %. Окрім того, високий рівень глюкози спричинює десенсибілізацію  $\beta$ -клітин до глікемічного стимулу (токсичний вплив глюкози) [23]. Отже, гіперглікемія — не тільки основне метаболічне порушення ЦД 2-го типу, але й самостійний патогенетичний фактор. Гіперглікемія, що виникла спочатку внаслідок інсулінової недостатності та ІР, посилює обидва ці стани, замикаючи хибне коло.

### Дисфункція $\beta$ -клітин

Численні експериментальні та клінічні дослідження патофізіології ЦД 2-го типу, крім ІР, виявили ще один дефект функціонування острівців Лангерганса. Зазвичай обидва ці порушення відзначаються у більшості хворих на маніфестний ЦД 2-го типу. Секреція інсуліну  $\beta$ -клітинами — це процес, який регулюється багатьма факторами. Ступінь виразності базальної та прандіальної секреції інсуліну дуже варіабельний, залежить від віку, маси тіла, кількості жирової тканини та її розподілу і має тісний взаємозв'язок з впливом на органи-мішені [21]. Незважаючи на те, що глюкоза та її концентрація у плазмі крові — найвиразніші регулятори секреції інсуліну, інші секретогени також впливають на неї, наприклад амінокислоти, контрінсулінові гормони, паракринні фактори [15]. За допомогою інфузії глюкози визначено, що секреція інсуліну має двофазний характер. Після гострого стимулу спостерігається швидке підвищення секреції інсуліну (пік через 2–3 хв), потім через 5–10 хв відзначається зменшення її до мінімуму (так званий ранній

пік, або перша фаза секреції). Потім впродовж 30–40 хв відзначається поступове збільшення секреції (пізній пік, або друга фаза секреції). У першу фазу виділяється тільки раніше накопичений інсулін (мобільний пул інсуліну), в якому депонується 2–3 % загальної кількості інсуліну, що знаходиться у підшлунковій залозі, а в другу фазу — заново синтезований (стабільний пул, або пул, який секретується поступово). Ранній пік інсуліну не залежить від величини і тривалості глюкозного стимулу. Він регулює незначні коливання глюкози у фізіологічних межах та інгібується адреналіном. У осіб із потенціальним діабетом та на ранніх стадіях ЦД порушується здатність розпізнавати гіперглікемічну інформацію: порогова концентрація глюкози, необхідна для індукції секреції інсуліну, суттєво підвищується порівняно з такою у здорових осіб контрольної групи. Мобільний та стабільний пули інсуліну мають різну порогову чутливість до глюкози. Мобільний пул чутливий до низької концентрації глюкози — 5,5 ммоль/л. Однією із перших ознак порушення секреції інсуліну при ЦД 2-го типу є зникнення раннього піка вивільнення інсуліну. Це відбувається у випадку, коли рівень глюкози у плазмі перевищує 6,3–6,7 ммоль/л. Базальна концентрація інсуліну в таких випадках перебуває у межах норми чи навіть підвищена, віддзеркалюючи таким чином надмірну швидкість секреції у відповідь на зменшену чутливість і підвищений рівень глюкози натще. При рівні глікемії натще 6,7–10,0 ммоль/л загальна інсулінова відповідь може бути нормальною, підвищеною чи зниженою, але зворотно пропорційна гіперглікемії натще. При рівні глюкози у крові 10,0–16,7 ммоль/л загальна інсулінова відповідь значно зменшена. Причиною втрати ранньої

фази інсулінової секреції у відповідь на прандіальне навантаження можуть бути різні фактори. Про порушення чутливості  $\beta$ -клітин острівцевого апарату зазначалося вище. Іншими причинами є патологічна відповідь до впливу глюконопоподібного пептиду і порушення нервової стимуляції секреції інсуліну  $\beta$ -клітинами [5]. Фізіологічне значення раннього піка секреції інсуліну полягає в підготовці органів-мішеней (печінка, мускулатура та жирова тканина) до надходження глюкози, амінокислот і жирних кислот.

Динаміка секреторної реакції  $\beta$ -клітин впливає на метаболізм вуглеводів таким самим чином, як і абсолютна кількість виділеного інсуліну. Зникнення ранньої фази призводить до неефективної підготовки органів-мішеней і тягне за собою каскад патофізіологічних реакцій. Першими наслідками зникнення раннього піка є недостатнє пригнічення секреції глюкагону і ліполізу, що спричинює значне підвищення постабсорбційного рівня глюкози з усіма відповідними наслідками.

### Взаємозв'язок між секрецією інсуліну та ІР

Прогресуюче зменшення секреції інсуліну  $\beta$ -клітинами є безпосередньою причиною підвищення рівня глюкози у крові [22]. Цукровий діабет 2-го типу — генетично детерміноване захворювання, якому притаманний природно ранній початок, а розвиток маніфестного ЦД — це відносно пізній епізод в еволюції цієї хвороби. Неможливо цілком ізолювати інсулінову недостатність від інсулінорезистентності. Інсулінова недостатність посилює ступінь тяжкості основної ІР. Не тільки інсулінова недостатність може обумовлювати розвиток ІР, але й ІР може призвести до інсулінової недостатності. Якщо наявними є обидві ці аномалії, складно



визначити, яке з цих явищ є провідним, а яке — виникло вторинно. Вищенаведені дані свідчать, що інсулінова недостатність й ІР тісно взаємодіють у патогенезі діабету другого типу. Наявність ІР — це рання ознака перебігу захворювання на доклінічному етапі і, можливо, єдиний вірогідний предиктор розвитку цієї хвороби. В подальшому після тривалого періоду посиленої секреції інсуліну порушується секреція останнього, що, власне, призводить до маніфестації хвороби. Очевидно, прояви маніфестації завжди корелюють із перебігом ЦД 2-го типу.

### Терапевтична тактика

Порушення обміну речовин, притаманні ЦД 2-го типу, існують тривалий час — до того моменту, коли уперше встановлюють діагноз. На особливу увагу заслуговує рання стадія ЦД — стадія порушеної толерантності до глюкози (ПТГ), коли наявні ІР, гіперінсулінізм та інші фактори ризику, проте вони не виявлені і, відповідно, не корегуються. Стадія ПТГ передуює ЦД 2-го типу, а її діагноз базується на високому вмісті глюкози через 2 год після прийому глюкози за відсутності гіперглікемії натще [15]. Терапевтичні зусилля на стадії ПТГ мають бути скеровані на досягнення різних цілей, щоб відновити ранній пік секреції інсуліну, а потім зменшити прояви ІР. Чутливість до інсуліну на стадії ПТГ можна покращити за допомогою різних немедикаментозних методів впливу [7; 14; 19; 25]:

1. Гіпокалорійна дієта.
2. Зменшення маси тіла.
3. Фізичне навантаження.

Вплив дієти опосередковується усуненням дефекту інсулінових рецепторів і підвищенням зв'язування з ними інсуліну [17]. Зниження маси тіла призводить до зменшення гіперінсулінемії і «розмикання» хибного кола гіперінсу-

лінізм — інсулінорезистентність. Фізичні навантаження спричинюють зменшення продукції глюкози печінкою і підсилюють неокисну утилізацію глюкози периферійними тканинами. Здоровий спосіб життя набагато краще за медикаментозні засоби запобігає виникненню ЦД 2-го типу в осіб зі схильністю до цього захворювання. Про це свідчать результати клінічного обстеження, проведеного під егідою Національного інституту діабету, захворювань нирок і систем травлення (США). У ньому брали участь понад 3000 добровольців віком 25–85 років, які страждали на надмірну масу тіла і порушену толерантність до глюкози. Впродовж 3 років ці пацієнти дотримувалися гіпокалорійної дієти і щотижнево займалися фізичними вправами не менше 2 год. Інша група не змінювала свого способу життя, а жила цукрознижувальні препарати. У першій групі ризик захворювання діабетом зменшився на 60 %, а у другій — лише на 30.

### Уперше діагностований ЦД 2-го типу

Незважаючи на те, що дотепер відсутня єдина думка щодо механізму (ІР чи відносна недостатність інсуліну), який запускає каскад патологічних процесів, що призводять до маніфестації хвороби, в усіх хворих вже на момент встановлення діагнозу спостерігається зникнення раннього піка секреції інсуліну і наявність ІР. Терапевтична тактика лікування уперше діагностованого діабету має бути диференційованою і залежати від маси тіла. В осіб з ожирінням зменшення маси тіла повинно бути початковим ступенем лікування. Особливо на ранніх стадіях ЦД 2-го типу зменшення маси тіла приводить до покращання контролю глікемії за рахунок зменшення ІР. Достатньо втра-

ти 8–10 кг маси тіла, незалежно від вихідної, для суттєвого зниження глюкози крові. Крім цього, зменшення маси тіла спричинює відновлення раннього піка секреції інсуліну, тобто нормалізує профіль секреторної функції  $\beta$ -клітин. Зниження маси тіла може не дати достатнього ефекту за умов тривалого перебігу захворювання в осіб похилого віку і при тривалому існуванні ожиріння. У разі недостатнього контролю глікемії за допомогою немедикаментозних засобів лікування призначають пероральні цукрознижувальні препарати, які зменшують ІР без підвищення секреції інсуліну. Препаратами вибору на ранніх стадіях захворювання є бігуаніди [2; 14; 20]. На наступній стадії хвороби повинні бути застосовані препарати, які стимулюють секрецію інсуліну  $\beta$ -клітинами. Серед секретогенів інсуліну на особливу увагу заслуговують представники прандіальних регуляторів глікемії, які відновлюють ранній пік секреції інсуліну і не призводять до гіперінсулінемії — меглітиніди (натеглілід, репаглілід).

За умов нормальної маси тіла у хворих на ЦД 2-го типу на момент маніфестації і значної гіперглікемії (понад 10,0 ммоль/л) можна вести мову про значне зменшення секреції ендогенного інсуліну. В даній ситуації рекомендують призначення пероральних цукрознижувальних засобів — похідних сульфанілсечовини, стимулюючих секрецію інсуліну  $\beta$ -клітинами. У певній частині хворих із нормальною масою тіла [10; 15], у яких діагностовано ЦД 2-го типу, насправді йдеться про наявність латентного автоімунного діабету дорослих (LADA). Їх лікують впродовж 2–3 років сульфаніламидами, проте на цьому фоні вони продовжують втрачати масу тіла. Цій категорії хворих притаманний значний дефіцит інсуліну.

У переважної більшості хворих на ЦД 2-го типу через 5–7 років відбувається виснаження ендogenous резерву інсуліну, тобто розвивається вторинна сульфамілідна резистентність. Виходом із ситуації є призначення комбінованої терапії поєднанням пероральних цукрознижувальних засобів із різними механізмами дії, що дає змогу пролонгувати пероральну терапію в осіб з вторинною резистентністю до сульфамілідів. За умови, якщо комбінована терапія ЦД 2-го типу не призводить до бажаного результату і сульфаміліди більше не в змозі збільшити викид ендogenous інсуліну, необхідно призначити інсулінотерапію.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И. *Диабетология*. — М.: Медицина, 2000. — С. 482-590.
2. Вильямз Г., Пикап Дж. *Руководство по диабету*. — М.: Медпрессинформ, 2003. — С. 248.
3. Дедов И. И., Шестакова М. В. *Сахарный диабет*. — М.: Универсум паблишинг, 2003. — С. 133-175.
4. Ефимов А. С., Ткач С. Н. Сахароснижающие пероральные препараты и их применение. — К., 1997. — 108 с.
5. Ефимов А. С., Скробонская Н. А. *Клиническая диабетология*. — К.: Здоров'я, 1998. — 320 с.
6. Ефимов А. С., Зуева Н. А., Скробонская Н. А. *Диагностика, лечение и профилактика сахарного диабета и диабетических ангионейропатий* // Ліки. — 2004. — № 7-8. — С. 41-45.
7. Камінський А. В., Самойлов А. А. Синдром інсулінорезистентності у хворих на цукровий діабет 2-го типу та його медикаментозна корекція // *Клін. ендокринологія та ендокринна хірургія*. — 2002. — № 1. — С. 57-63.
8. Старостина Е. Г. Исследование чувствительности к инсулину и эффективность интенсифицированной инсулинотерапии у больных сахарным диабетом I типа: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1989.
9. Старостина Е. Г., Антиферов М. Б. Чувствительность к инсулину у больных сахарным диабетом и методы ее оценки // *Пробл. эндокринологии*. — 1991. — № 5. — С. 58-64.
10. Col V. New insights into insulin resistance pathophysiology: how it affects glucose and lipid metabolism // *Rew. Assoc. Belge technol. lab.* — 2002. — Vol. 29. — N 1. — P. 9-19.
11. De Fronzo R. The triumvirate: beta-cell, muscle, liver: a collusion responsible for NIDDM // *Diabetes*. — 1988. — Vol. 37. — P. 667-687.
12. De Fronzo R., Bonadonna R., Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM // *Diabetes Care*. — 1992. — Vol. 15. — P. 318-367.
13. Dinnen S., Gerich I., Rizza R. Carbohydrate metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* — 1992. — Vol. 327. — P. 707-713.
14. Eriksson K., Lingarde F. Prevention of type 2 diabetes mellitus by diet and physical exercise: the 6-year Malmo feasibility study // *Diabetologia*. — 1991. — Vol. 34. — P. 891-898.
15. Fritsche A., Stefan N., Hardt E. Characterisation of beta-cell dysfunction of impaired glucose tolerance // *Diabetologia*. — 2002. — Vol. 45, N 7. — P. 852-858.
16. Hotamisligil G. S. Molecular mechanisms of insulin resistance and the role of the adipocyte // *Int. J. Obesity*. — 2002. — Vol. 24, suppl. 4. — P. 23-27.
17. Lebovitz H. Stepwise and combination drug therapy for treatment of NIDDM // *Diabetes Care*. — 1994. — Vol. 17. — P. 1542-1544.
18. Role of reduction suppression of glucose production and diminished early insulin release in impaired glucose tolerance / A. Mitrakov, D. Kelley, M. Mook et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1992. — Vol. 326. — P. 99-105.
19. Perez-Martin A., Raynaud E., Mercier J. Insulin resistance and associated metabolic abnormalities in muscle: effects of exercise // *Obesity Rev.* — 2001. — Vol. 2, N 1. — P. 47-59.
20. Polonsky K., Given B., Hirsh L. Abnormal patterns of insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* — 1988. — Vol. 318. — P. 1231-1239.
21. Polonsky K., Sturis I., Bell G. Non-insulin-dependent diabetes mellitus – a genetically programmed failure of the beta-cell to compensate for insulin resistance // *N. Engl. J. Med.* — 1996. — Vol. 334. — P. 777-783.
22. Porte D. Beta-cells in type 2 diabetes mellitus // *Diabetes*. — 1991. — Vol. 40. — P. 166-180.
23. Pratley R., Weyer C. The role of impaired early insulin secretion in the pathogenesis of Type 2 diabetes mellitus // *Diabetologia*. — 2001. — Vol. 44, N 8. — P. 929-945.
24. Reaven G. Role of insulin resistance in human disease // *Diabetes*. — 1988. — Vol. 37. — P. 1595-1607.
25. Sauer H. *Diabetes-therapie*. — Berlin: Springer-Verlag, 1987. — 454 s.
26. Stumvoll M., Jacob S. Multiple sites of insulin resistance: muscle, liver and adipose tissue // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. — 1999. — P. 97-110.

УДК 616.379.-008.64.-085  
Г. Ф. Генделека, К. М. Павловська  
СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ПЕРЕБІГ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ ТА ПРИНЦИПИ ЙОГО ЛІКУВАННЯ

В огляді представлено патогенетичні механізми розвитку прогресування цукрового діабету 2-го типу. Обговорюються принципи патогенетичного лікування захворювання залежно від стадії хвороби.

**Ключові слова:** цукровий діабет 2-го типу, еволюція хвороби, принципи лікування.

UDC 616.379.-008.64.-085  
G. F. Gendeleka, K. M. Pavlovskya  
MODERN VIEWS ON TYPE 2 DIABETES MELLITUS PATHOGENESIS AND PRINCIPLES OF TREATMENT

The review outlines main pathogenetic mechanism of the development and progress of type 2 diabetes mellitus.

Principles of the pathogenetic treatment of the disease different stages are discussed.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, disease evolution, treatment principles.

## ТЕХНОЛОГІЯ ПІРОСЕКВЕНУВАННЯ ТА ЇЇ ВИКОРИСТАННЯ В КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Одеський державний медичний університет

### Вступ

Поліморфізм одиничних нуклеотидів (single nucleotide polymorphism, далі — SNP) лежить в основі популяційної різноманітності і являє собою найпоширеніший тип поліморфізму в геномі людини [1]. Нуклеотидна основа вважається поліморфною, якщо вона зустрічається у певній позиції в послідовності ДНК як мінімум у двох варіантах з частотою не менше 1 % для найрідкіснішого варіанта [2]. Як і мікросателітні маркери, SNP можна використовувати при картуванні таких ознак, як генетично детерміновані захворювання та індивідуальна сприйнятливність до ліків, для ідентифікації збудників захворювань, у судовій медицині. Перевага використання одиничних поліморфних нуклеотидів як маркерів полягає в тому, що вони значно перевершують мікросателіти в кількісному відношенні: у геномі людини один поліморфний нуклеотид зустрічається в середньому на тисячу пар нуклеотидних основ [2; 3].

В останні роки основні зусилля дослідників було спрямовано на ідентифікацію і каталогізацію SNP. У зв'язку з нагромадженням інформації щодо поліморфних одиничних нуклеотидів виникла необхідність у розробленні системи їхнього швидкого автоматизованого розпізнавання. При вивченні SNP традиційний спосіб визначення послідовності ДНК — секвенування за методом, запропонованим Sanger і спів-

авт. [4], — було за загальною думкою визнано надзвичайно трудомістким і витратним процесом. Секвенування з використанням гель-електрофорезу, яким є даний метод, генерує надлишкову інформацію, тимчасом як для виявлення SNP, а також інсерцій та делецій однієї та більше основ досить проаналізувати послідовність з кількох нуклеотидів [1]. Можливість швидко й ефективно проаналізувати невеликі ділянки ДНК виникла в результаті розроблення технології піросеквенування.

Мета даної роботи — аналіз останніх досягнень в розробленні технології піросеквенування, огляд зразків впровадження даної технології у клінічну практику.

### Принцип піросеквенування

Процес піросеквенування, або секвенування за допомогою синтезу, складається з кількох ферментативних реакцій, спрямованих на облік кількості неорганічного пірофосфату, що виділяється в процесі приєднання нуклеотидів до синтезованого ланцюга ДНК [5–7]. До переваг даної технології зараховують точність і автоматичність процесу, а також відсутність необхідності використовувати мічені нуклеотиди та гель-електрофорез.

У процесі піросеквенування ампліфікована методом ПЛР матриця ДНК гібридується з праймером для секвенування та інкубується з ДНК-полімеразою, АТФ-сульфурилазою, люциферазою і апіразою, а та-

кож з субстратами — аденозин-5'-фосфосульфатом і люциферином. У реакційну суміш подається один із чотирьох дезоксинуклеотид трифосфатів (дНТФ), що за допомогою ДНК-полімерази включається в синтезований ланцюг ДНК у випадку комплементарності основи в ланцюзі матриці. Приєднання дНТФ приводить до виділення деякої кількості неорганічного пірофосфату. АТФ-сульфурилаза в присутності аденозин-5'-фосфосульфату перетворює пірофосфат на АТФ, необхідний для перетворення люциферину на оксилюциферин, що каталізується люциферазою. При цьому оксилюциферин виділяє кванти видимого світла у кількості, пропорційній кількості АТФ. Виділене світло фіксується приладом із зарядовим зв'язком (CCD-камера) і відмічається піком на пірограмі, висота якого пропорційна кількості послідовно включених однакових нуклеотидів. Гетерогенність ДНК-матриці (у випадку гетерозиготності за певним одиничним нуклеотидом) призводить до зменшення світлового сигналу при подачі в реакційну суміш певного дНТФ, що віддзеркалюється у зниженні висоти піка на пірограмі порівняно з пірограмою гомогенної матриці. Даний феномен дозволяє ідентифікувати гетерозиготний стан поліморфного нуклеотиду. У разі некомплементарності дНТФ, що подається в реакційну суміш, нуклеотидній основі в ланцюзі матриці він не включається в ланцюг,



що синтезується, і світло не випромінюється. Весь процес від полімеризації до детекції світла триває 3–4 с при кімнатній температурі [8].

Надлишкові невбудовані дНТФ руйнуються ферментом апіразою, після чого відновлюється вихідний реакційний розчин і в суміш подається наступний дНТФ. Активність апірази дозволяє додавати новий дНТФ у реакційну суміш кожні 65 с. На даний час процес цілком автоматизовано [1].

Оскільки дезоксиаденозин трифосфат (дАТФ) є субстратом для люциферази, замість нього як дНТФ використовують  $\alpha$ -тіотрифосфат дезоксиаденозин (дАТФ $\alpha$ S). Спочатку ефективний вихід піросеквенування складав ланцюг ДНК з не більше як 30 пар нуклеотидів через зниження здатності апірази руйнувати дНТФ, що послідовно подаються в реакційну суміш і постійно її розбавляють [1; 9]. За даними Garizadeh і співавт. [9], використання Sp-ізомеру дАТФ $\alpha$ S значно підвищує ефективність дії ДНК-полімерази й апірази, та, відповідно, дозволяє збільшити довжину продукту піросеквенування до 50–100 нуклеотидів. Ефективність піросеквенування можна підвищити також варіюванням послідовності подавання дНТФ у реакційну суміш.

При використанні технології піросеквенування традиційно застосовується одноланцюгова ДНК-матриця [7], яку одержують шляхом іммобілізації продуктів ПЛР на поверхні покритих стрептавідном магнітних бусин. Як попередній етап необхідно біотинілювати один із ПЛР-праймерів, оскільки біотин має високу спорідненість до стрептавідину [8]. Після іммобілізації біотинільованих продуктів ПЛР магнітні бусини тричі промивають для видалення праймерів і нуклеотидів, що залишилися після ампліфікації, та об-

робляють лугом для поділу ланцюжків. Кожен із ланцюжків ДНК згодом може слугувати матрицею для синтезу.

До недоліків методики приготування одноланцюгової ДНК зараховують витратну процедуру іммобілізації ПЛР-продуктів і біотинілювання ПЛР-праймерів, специфічних до певної ділянки ДНК. Guo і Milewicz [10] запропонували використовувати універсальний біотинільований праймер з послідовністю з 20 нуклеотидів, яка не комплементарна жодній послідовності людського геному. У цьому разі в процесі ПЛР універсальний біотинільований праймер приєднується до специфічних ПЛР-праймерів, що попередньо синтезуються таким чином, щоб їхні 5'-кінці були комплементарні 3'-кінцю універсального праймера. Використання універсального біотинільованого праймера дозволяє значно скоротити часові та матеріальні витрати, пов'язані з необхідністю біотинілювання кожної пари специфічних ПЛР-праймерів.

#### **Застосування піросеквенування для вивчення генетичної обумовленості захворювань та ефективності лікарської терапії**

До сьогодні ідентифіковано більше двох мільйонів поліморфних одиничних нуклеотидів [11], здійснюються спроби асоціювати подібні випадки поліморфізму зі схильністю до цілої низки хвороб. Використання піросеквенування як методу експрес-генотипування великої кількості пацієнтів дозволяє визначити й уточнити роль SNP у патогенезі конкретних захворювань.

Кілька досліджень подібного плану було присвячено вивченню зв'язку поліморфізму генів, що кодують інтерлейкіни, з розвитком пухлинних захворювань. Rivera-Chavez та співавт. [12] використовували піросеквенування для дослі-

дження впливу трьох нуклеотидних замін (597G→A, 572G→C і 174G→C) у промоторі гена IL-6 на синтез інтерлейкіну-6. Збільшення рівня даного білка звичайно супроводжує пухлинну прогресію при пухлинах голови, шиї, гортані, шлунка, печінки, підшлункової залози, кишечника, нирок, яєчника. Встановлено, що найменший рівень експресії гена IL-6 спостерігається у гомозиготі з гаплотипом, що містить аденін у позиції 597 і цитозин — у позиції 174. Відповідно до цих даних виявлено зв'язок між дозою алеля 174C і тривалістю життя при раку яєчника [13]. Наявність цього алеля асоціюється з ранньою стадією раку і, на думку авторів, може слугувати індикатором більш сприятливого результату захворювання. Проте при аналізі методом піросеквенування G174C поліморфізму в промоторі IL-6 у хворих на ендометріоз не вдалося виявити зв'язок між генотипом і рівнем інтерлейкіну-6 у сироватці, хоча у хворих він був вищим, ніж у контрольній групі [14]. Автори вважають, що генотип у позиції 174 не вносить істотного вкладу у патогенез ендометріозу в цілому, однак алель 174G підвищує ризик розвитку одного з його різновидів — ендометріозу з утворенням шоколадних кіст.

Sivertsson et al. [15] провели порівняння ефективності піросеквенування та SSCP (single-strand conformation polymorphism)-аналізу при детекції мутацій у кодонах 12, 13 і 16 N-ras гена, що впливають на розвиток злоякісної меланоми. Відзначено, що піросеквенування якісно не поступається SSCP-аналізу при ідентифікації даних мутацій, дозволяючи здійснити цей процес простіше і швидше. Ефективність піросеквенування як методу вивчення SNP підтверджена й у дослідженнях, присвячених детекції G/C поліморфізму в



кодони 72 гена p53, що пригнічує пухлиноутворення [16; 17].

Ellnebo-Svedlund et al. [18] оптимізували умови піросеквенування для ідентифікації пов'язаного з остеопорозом G→C поліморфізму в першому інтроні регуляторної ділянки COL1A1 гена, що кодує колаген типу I. Е-алель даного гена асоціюється з низькою мінеральною щільністю і підвищеною ламкістю кісток.

Ferraris і співавт. [19] вивчали можливість застосування піросеквенування для ідентифікації SNP, пов'язаних зі спадковою туговухістю. У деяких етнічних групах близько 50 % випадків автосомної рецесивної несиндромної втрати слуху і 20 % усіх випадків втрати слуху в дітей викликаються мутаціями в соннехін 26 (СХ26) гені. Використання піросеквенування дозволило правильно ідентифікувати 41 мутацію в СХ26 гені, а також мітохондріальну мутацію А1555G у гені 12S рРНК, що асоціюється з 50 % сімейних випадків прогресуючої глухоти. Одночасне додавання декількох праймерів у реакційну суміш при визначеному порядку подачі дНТФ дає можливість детектувати в перебігу однієї реакції піросеквенування до 6 близько розташованих мутацій СХ26 гена [20].

Розроблено засновану на піросеквенуванні методику діагностики генералізованої ендокринної неоплазії типу 2 (ГЕН2), що асоціюється з mis-sense-мутаціями в 15 кодонах RET-гена [21]. Дана методика дозволила підтвердити раніше поставлений діагноз ГЕН2 у 99,6 % випадків.

Поряд зі схильністю до різного роду захворювань генотип також може визначати ступінь чутливості пацієнтів до лікарської терапії. Інформація про генетично детермінований поліморфізм у мішенях лікарських засобів дає можливість підібрати відповідну те-

рапію і дозу для конкретного пацієнта, звівши до мінімуму побічні ефекти.

Технологія піросеквенування знайшла своє застосування й у сфері трансплантації органів і стовбурових клітин, зокрема при доборі пари «донор-реципієнт», який надзвичайно ускладнює висока варіабельність генів, що кодують антигени лейкоцитів людини (HLA-гени). Нещодавно розроблено методику заснованої на піросеквенуванні ідентифікації алелів HLA-генів, що дозволяє провести повне типування системи HLA-локусів у сотень пацієнтів протягом одного дня [22; 23].

Ефективність антимікробної терапії багато в чому визначається швидкістю ідентифікації патогенних мікроорганізмів, яка з моменту виникнення клінічної мікробіології ґрунтується головним чином на фенотипових характеристиках колоній і результатах фенотипових тестів, адаптованих до індивідуальних ізолятів. При цьому деякі бактерії, вирощування яких у лабораторних умовах є проблематичним, можуть залишитися неідентифікованими. Відносно недавно з'явилися дані про можливість використання рибосомальних генів, особливо гена, що кодує 16S рРНК, для таксономічного аналізу. Нещодавно розроблено принцип типування бактеріальних колоній на засадах піросеквенування варіабельних ділянок V1 і V3 гена 16S рРНК [24; 25]. При цьому бактеріальна колонія поміщається безпосередньо в пробірку для ПЛР, яка здійснюється за допомогою двох універсальних праймерів, що фланкують варіабельну ділянку. У подальшому один із ПЛР-праймерів використовується як праймер для піросеквенування. Після секвенування за допомогою синтезу нуклеотидного ланцюжка з 10–60 основ проводиться пошук аналогічних послідовнос-

тей у загальнодоступних базах даних, де на даний момент каталогізовано тисячі послідовностей варіабельних ділянок гена 16S рРНК. Сучасна автоматизація процесу дозволяє проаналізувати протягом кількох годин близько 100 різних зразків одночасно. Дана технологія може бути застосована також при оцінці бактеріального забруднення питної води і харчових продуктів. За аналогічним принципом за допомогою піросеквенування можна ідентифікувати грибкуву інфекцію. При цьому інформативним регіоном слугує варіабельна ділянка 18S рРНК гена, що ампліфікується за допомогою пари універсальних ПЛР-праймерів. Для ідентифікації грибкових патогенів досить просеквенувати за допомогою універсального праймера до сорока основ даної ділянки [26].

При виборі терапевтичної стратегії великого значення набуває швидка детекція патогенів, стійких до лікарських препаратів. Зокрема, поява стійких вірусних варіантів є неминучим наслідком неповного пригнічення реплікації вірусу імунодефіциту людини типу 1 (ВІЛ-1) при лікуванні антивірусними засобами. О'Меага та колеги [27] розробили процедуру піросеквенування для експрес-оцінки стійкості до інгібіторів протеази (ІП) ВІЛ-1, що дозволила ідентифікувати 8 первинних і кілька вторинних мутацій, пов'язаних зі стійкістю до ІП. Sinclair et al. [28] застосували піросеквенування для оцінки кількості копій гена 23S рРНК з мутацією G2576T у стійких і чутливих до лінезоліду клінічних ізолятах ентерококів. Результати секвенування при визначенні 2576 G/T гомозиготних і гетерозиготних ізолятів на 100 % збіглися з даними, отриманими в результаті ПЛР–ПДРФ аналізу. Це вкотре підтверджує точність і надійність технології піросеквенування.

## Висновки

Технологія піросеквенування дозволяє встановити нуклеотидну послідовність невеликих ділянок ДНК (до 100–150 п. н.), а також ідентифікувати заміни, інсерції та делеції одного та більше нуклеотидів у послідовностях ДНК відомого складу. Принцип піросеквенування базується на детекції неорганічного фосфату, що виділяється при включенні дНТФ у синтезований ланцюг ДНК. Весь процес зводиться до кількох ензиматичних реакцій в одній пробірці без використання мічених праймерів і гел-електрофорезу. Сучасне устаткування і програмне забезпечення (див. сайт [www.pyrosequencing.com](http://www.pyrosequencing.com)) дозволяє проаналізувати понад тисячу зразків на день, що дає можливість швидко і без значних матеріальних витрат зробити генотипування великих популяцій для виявлення асоціації конкретних випадків генетичного поліморфізму, зокрема SNP, зі схильністю до захворювань і сприйнятливостю до лікарської терапії. У рутинній клінічній практиці дана технологія може використовуватися для генотипування пацієнтів, ідентифікації патогенних мікроорганізмів і вірусної інфекції, детекції стійких до лікарських засобів патогенів. Результати генотипування, у свою чергу, дозволяють визначити ступінь ризику виникнення захворювання, спрогнозувати характер його розвитку і здійснити вибір терапевтичної стратегії.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Berg L. M., Sanders R., Alderborn A. Pyrosequencing technology and the need for versatile solutions in molecular clinical research // *Expert. Rev. Mol. Diagn.* — 2002. — Vol. 2, N 4. — P. 361-369.
2. Large-scale identification, mapping, and genotyping of single-nucleotide polymorphisms in the human genome / D. C. Wang, J. B. Fan, C. J. Siao et al. // *Science.* — 1998. — Vol. 280. — P. 1077-1082.
3. Landegren U., Nilsson M., Kwok P. Y. Reading bits of genetic information: Methods for single-nucleotide polymorphism analysis // *Genome Res.* — 1998. — Vol. 280. — P. 769-776.
4. Sanger F., Nicklen S., Coulson A. R. DNA sequencing with chain terminating inhibitors // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1977. — Vol. 74, N 12. — P. 5463-5467.
5. Nyrén P. Enzymatic method for continuous monitoring of DNA polymerase activity // *Anal. Biochem.* — 1982. — Vol. 167, N 2. — P. 235-238.
6. Hyman E. D. A new method of sequencing DNA // *Anal. Biochem.* — 1988. — Vol. 174, N 2. — P. 423-436.
7. Real-time DNA sequencing using detection of pyrophosphate release / M. Ronaghi, S. Karamohamed, B. Pettersson et al. // *Anal. Biochem.* — 1996. — Vol. 242, N 1. — P. 84-89.
8. Ronaghi M. Pyrosequencing sheds light on DNA sequencing // *Genome Res.* — 2001. — Vol. 11, N 1. — P. 3-11.
9. Long-read pyrosequencing using pure 2'-deoxyadenosine-5'-O'-(1-thiotriphosphate) Sp-isomer / B. Gharizadeh, T. Nordstrom, A. Ahmadian et al. // *Anal. Biochem.* — 2002. — Vol. 301, N 1. — P. 82-90.
10. Guo D. C., Milewicz D. M. Methodology for using a universal primer to label amplified DNA segments for molecular analysis // *Biotechnology Letter.* — 2003. — Vol. 25. — P. 2079-2083.
11. Comparison of GenFlex Tag array and Pyrosequencing in SNP genotyping / D. C. Chen, J. Saarela, I. Nuotio et al. // *J. Mol. Diagn.* — 2003. — Vol. 5, N 4. — P. 243-249.
12. Pettersson M., Bylund M., Alderborn A. Molecular haplotype determination using allele specific PCR and pyrosequencing technology // *Genomics.* — 2003. — Vol. 82, N 3. — P. 390-396.
13. An interleukin-6 gene promoter polymorphism influences the biological phenotype of ovarian cancer / L. A. Hefler, C. Grimm, S. Ackermann et al. // *Cancer Res.* — 2003. — Vol. 63, N 12. — P. 3066-3068.
14. Analysis of an interleukin-6 gene promoter polymorphism in women with endometriosis by pyrosequencing / F. Wieser, G. Fabjani, C. Tempfer et al. // *J. Soc. Gynecol. Investig.* — 2003. — Vol. 10, N 1. — P. 32-36.
15. Pyrosequencing as an alternative to single strand conformation polymorphism analysis for detection of N-ras mutations in human melanoma metastases / A. Sivertsson, A. Platz, J. Hansson, J. Lundeberg // *Clin. Chem.* — 2001. — Vol. 48, N 12. — P. 167-170.
16. Single-nucleotide polymorphism analysis by pyrosequencing / A. Ahmadian, B. Gharizadeh, A. C. Gustafsson et al. // *Analytical Biochemistry.* — 2000. — Vol. 280. — P. 103-110.
17. Mutation detection by pyrosequencing: sequencing of exons 5-8 of the p53 tumor suppressor gene / C. A. Garcia, A. Ahmadian, B. Gharizadeh et al. // *Gene.* — 2000. — Vol. 253, N 2. — P. 249-257.
18. Rapid genotyping of the osteoporosis-associated polymorphic transcription factor Sp1 binding site in the COL1A1 gene by pyrosequencing / K. Ellnebo-Svedlund, L. Larsson, J. Jonasson, P. Magnusson // *Mol. Biotechnol.* — 2004. — Vol. 26, N 1. — P. 87-90.
19. Determination of hepatitis C virus genotype by Pyrosequencing / E. Elahi, N. Pourmand, R. Chaung et al. // *J. Virol. Methods.* — 2003. — Vol. 109, N 2. — P. 171-176.
20. Pyrosequencing for detection of mutations in the connexin 26 (GJB2) and mitochondrial 12S RNA (MTRNR1) genes associated with hereditary hearing loss / A. Ferraris, E. Rappaport, R. Santacrose et al. // *Hum. Mutat.* — 2002. — Vol. 20, N 4. — P. 312-320.
21. Kruckeberg K. E., Thibodeau S. N. Pyrosequencing technology as a method for the diagnosis of multiple endocrine neoplasia type 2 // *Clin. Chem.* — 2004. — Vol. 50. — P. 522-529.
22. Lack of association between CCND1 G870A polymorphism and the risk of breast and colorectal cancers / F. Grieu, S. Malaney, R. Ward et al. // *Anticancer Res.* — 2003. — Vol. 23, N 5b. — P. 4257-4259.
23. Lotsch J., Skarke C., Geisslinger G. Simultaneous screening for three mutations in the ABCB1 gene // *Genomics.* — 2003. — Vol. 82, N 5. — P. 503-510.
24. Monstein H., Nikpour-Badr S., Jonasson J. Rapid molecular identification and subtyping of *Helicobacter pylori* by pyrosequencing of the 16S rDNA variable V1 and V3 regions // *FEMS Microbiol. Lett.* — 2001. — Vol. 199, N 1. — P. 103-107.

25. Jonasson J., Olofsson M., Monstein H. J. Classification, identification and subtyping of bacteria based on pyrosequencing and signature matching of 16S rDNA fragments // *APMIS*. — 2002. — Vol. 110, N 3. — P. 263-272.

26. Identification of medically important fungi by the Pyrosequencing

TM technology / B. Gharizadeh, E. Norberg, J. Loffer et al. // *Mycoses*. — 2004. — Vol. 47, N 1-2. — P. 29-33.

27. Monitoring resistance to human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitors by pyrosequencing / D. O'Meara, K. Wilbe, T. Leitner et al.

// *J. Clin. Microbiol.* — 2001. — Vol. 39, N 2. — P. 464-473.

28. Sinclair A., Arnold C., Woolford N. Rapid detection and estimation by pyrosequencing of 23S rRNA genes with a single nucleotide polymorphism conferring linezolid resistance in Enterococci // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2003. — Vol. 47, N 11. — P. 3620-3622.

---

УДК 616-7:577.212.2

К. В. Літовкін, В. В. Бубнов, В. Г. Дубініна

#### ТЕХНОЛОГІЯ ПІРОСЕКВЕНУВАННЯ ТА ЇЇ ВИКОРИСТАННЯ В КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Технологія піросеквенування дозволяє встановити нуклеотидну послідовність невеликих ділянок ДНК (до 100–150 п. н.), а також ідентифікувати заміни, інсерції та делеції одного і більше нуклеотидів у послідовностях ДНК відомого складу. Принцип піросеквенування ґрунтується на детекції неорганічного фосфату, що виділяється при включенні дНТФ у синтезований ланцюг ДНК. Весь процес зводиться до декількох ензиматичних реакцій в одній пробірці без використання мічених праймерів і гель-електрофорезу. У рутинній клінічній практиці дана технологія може бути використана для швидкого генотипування великої кількості пацієнтів, ідентифікації патогенних мікроорганізмів і вірусної інфекції, детекції стійких до лікарських засобів патогенів.

**Ключові слова:** піросеквенування, SNP, генотипування.

---

UDC 616-7:577.212.2

K. V. Litovkin, V. V. Bubnov, V. G. Dubinina

#### PYROSEQUENCING TECHNOLOGY AND ITS APPLICATION TO CLINICAL PRACTICE

Pyrosequencing technology allows to determine short DNA sequences (100–150 b. p.) that meets the demands of SNP assessment and mutation detection. This is a newly developed non-electrophoretic method based on sequencing by synthesis and relies on real-time quantification of phosphate release during DNA synthesis. Systems for automated pyrosequencing reactions enable analysis of more than 1,000 samples per 24 hours in a single machine. It can be used in routine clinical practice for rapid identification of infectious agents and inherited predisposition for complex disease and individual drug responses.

**Key words:** pyrosequencing, SNP, genotyping.

УДК 616.21-002.72

С. М. Пухлик, д-р мед. наук, проф., К. Г. Богданов канд. мед. наук, доц.,  
О. О. Кравцова

## МІКОЗИ В ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЇ

### ЗАГАЛЬНІ ВІДОМОСТІ ПРО ГРИБКОВІ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛОР-ОРГАНІВ. ЗОВНІШНІЙ ГРИБКОВИЙ ОТИТ

Одеський державний медичний університет

Останніми роками проблема мікотичних захворювань людини набуває важливого соціального значення в зв'язку зі значним збільшенням їхньої частоти. Так, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (1995), 20 % населення усього світу, тобто кожен п'ятий житель нашої планети, уражений грибковою інфекцією. Сьогодні мікози настільки поширені, що з упевненістю можна сказати, що всі люди протягом життя мають контакт із їх збудниками — грибами [3].

Лікарі-оториноларингологи здебільшого мало знайомі з клінікою і діагностикою мікозів ЛОР-органів, що зумовлює їх пізню і часто неправильну діагностику і призводить до хронічного перебігу захворювань, створюючи надалі труднощі в лікуванні.

Причина стрімкого збільшення кількості зареєстрованих випадків мікотичного ураження ЛОР-органів полягає в поліпшенні діагностики захворювань і збільшенні кількості осіб, які страждають на різні імунологічні порушення, що виникають у результаті застосування кортикостероїдних, цитостатичних препаратів, променевої терапії при лікуванні онкологічних захворювань [8].

#### Етіологія

Гриби — це велика група нижчих рослин, усього близько 100 тис. видів. Вони позбавлені хлорофілу, тому для підтримки існування їм потрібні готові органічні речовини. Переважна більшість видів грибів веде сапрофітне існування, менша їх частина є паразитами людини і тварин. Нині відомо близько 500 видів грибів, патогенних для людини [6].

Основними збудниками грибкових захворювань ЛОР-органів є дріжджоподібні гриби родів *Candida*, *Geotrichum*, плісневі гриби родів *Aspergillus*, *Penicillium*, *Skopulariopsis*, *Mucor*, *Cephalosporium*, *Alternaria* та ін.

#### Патогенез

У патогенезі ЛОР-мікотичних захворювань істотну роль відіграє багато факторів, оскільки широко розповсюджені в природі гриби, особливо умовно-патогенні, тільки при відповідних умовах ендogenousого й екзогенного порядку переходять до паразитичного способу життя і спричиняють захворювання. У зв'язку з цим дуже важливо знати передуючі захворюванню умови, що призводять до реалізації патогенних властивостей грибів. Основними патогенетичними моментами виникнення мікозу є:

— адгезія (прикріплення гриба до поверхні слизової оболонки або шкіри);  
— колонізація грибів;  
— їх інвазивний ріст із порушенням бар'єрної функції слизової оболонки і шкіри.

При тяжких формах мікозу наступними етапами є:

— генералізація процесу;  
— проникнення збудника в кров із дисемінацією і виникненням вторинних вогнищ мікозів у різних органах і тканинах.

Знання закономірностей виникнення адгезії, колонізації та інвазивного росту грибів визначає в цілому розуміння основних патогенетичних факторів, що призводять до розвитку мікотичного ураження [1].

#### Нозологічні форми

Проблема мікозів у оториноларингології набула важливого значення в зв'язку зі збільшенням захворюваності. Основними нозологічними формами грибкових захворювань ЛОР-органів є: отомікози, фарингомікози, ларингомікози, грибкові захворювання носа і придаткових пазух.

Під нашим спостереженням перебувало 364 хворих із мікозами ЛОР-органів, у зв'язку з чим встановлено, що найчастіше зустрічається отомікоз



(50 % від усіх діагностованих хворих з мікозами ЛОР-органів), потім ідуть фарингомікози (24 %), мікози носа й навколonoсових пазух (14 %) і ларингомікози (12 %).

Значущість різних видів мікозів ЛОР-органів за захворюваністю визначила послідовність викладення матеріалу в даній роботі.

### ОТОМІКОЗ

За даними літератури, під терміном отомікоз сьогодні розуміють мікотичне ураження не тільки шкіри зовнішнього слухового каналу і барабанної перетинки, але й усі випадки виділення грибової флори при хронічних середніх отитах і після різних операцій на середньому вусі.

На підставі цього розрізняють:

— мікотичний зовнішній отит;

— мікотичний хронічний середній отит;

— грибкове ураження трепанаційних порожнин після радикальних операцій на вусі;

— грибкове ураження при функціонально-реконструктивних операціях на середньому вусі (у наших спостереженнях — у ранньому післяопераційному періоді після тимпанопластики).

### Етіологія

Плісєневі гриби:

— *Aspergillus* (*niger*, *flavus*, *fumigatus*, *oryzae*);

— *Penicillium* (*crustaceum*, *notatum*, *tardum*, *geaucum*, *mycetomasenum*);

— *Mucor* (*Mucor mucedo* Zink, *Rhizopus nigricans* Ehrenberg, *Absidia*).

Дріжджоподібні гриби:

— *Candida* (*albicans*, *stellatoidea*, *pelliculosa*, *humicola*, *intermedia*, *brumpti*, *parapsilosis*, *tropicalis*, *pseudotropicalis*, *kruzei*, *paracrusei*, *guilliermondii*).

Фактори, що сприяють розвитку отомікозу:

1. Багаторазове тривале, часом невинуватене, застосування антибіотиків широкого

спектра дії, таких як цефалоспорины 2-го, 3-го і 4-го покоління, аміноглікозиди і напівсинтетичні пеніциліни, що призводить до ослаблення специфічної імунної відповіді, зниження активності фагоцитарних реакцій, а також місцева аплікація їх у вигляді розчинів, мазей, емульсій, порошків при лікуванні різних захворювань вух [10].

2. Місцеве використання глюкокортикоїдних препаратів (часте використання софрадексу, транстимпанальне нагнітання антибіотиків із глюкокортикоїдами).

3. Цитостатична і променева терапія.

4. Імунодефіцитні стани.

5. Гіповітаміноз.

6. Сенсibiliзація організму до антибіотиків, дріжджоподібних і плісєневих грибів і продуктів їхньої життєдіяльності.

7. Системні захворювання крові.

8. Хронічна патологія шлунково-кишкового тракту.

9. Патологія ендокринної системи (особливу роль посідає цукровий діабет, оскільки на ранніх стадіях цього захворювання глюкоза з'являється у вушній сірці і сприяє росту грибів, зокрема роду *Candida*, внаслідок чого кандидоз вважається парадіабетичним захворюванням).

10. Травматичний фактор — при ушкодженні епітеліального покриву зовнішнього слухового проходу і слизової оболонки барабанної порожнини відкривається шлях для проникнення мікробів, місцево порушуються і ослабляються захисні реакції шкіри і слизової оболонки, серозний ексудат, що виділився при травмі, є добрим поживним матеріалом для грибів. Мацерація шкіри при екземі, хронічному отиті.

11. Часті й неправильні гігієнічні процедури з очищення вух, що призводить до травматизації шкіри зовнішнього слухового проходу і повного видалення вушної сірки, яка у

нормальних умовах має бактерицидну і бар'єрну дію, а її водонепроникність перешкоджає намоканню або висушуванню епітелію зовнішнього слухового проходу [2].

Метою нашого дослідження було вивчення частоти грибових уражень зовнішнього, середнього вуха, трепанаційних порожнин і грибових уражень у ранньому післяопераційному періоді при функціонально-реконструктивних операціях на середньому вусі, а також характеру збудника і досвіду застосування сучасних методів лікування мікотичних уражень.

Із січня 2000 по вересень 2003 рр. у ЛОР-відділенні Одеської обласної клінічної лікарні, що є базою ЛОР-кафедри ОДМУ, перебувало на лікуванні 975 хворих із запальними захворюваннями вуха. Із них із мікотичним ураженням вуха було 182 особи (що становить 18,7 % від усіх запальних захворювань вуха). Чоловіків було 77 (42,3 %), жінок — 105 (57,7 %). У наших спостереженнях, як правило, отомікоз виникав удруге, ускладнюючи перебіг захворювань зовнішнього і середнього вуха.

Основними формами мікотичного ураження вуха були:

— грибовий зовнішній отит (55 %);

— грибовий хронічний середній отит (16,5 %);

— грибкове ураження трепанаційних порожнин після радикальної операції на вусі (19 %);

— грибові ураження в ранньому післяопераційному періоді після тимпанопластики (9,5 % — грибовий мірингіт і зовнішній отит).

З метою визначення грибів-збудників отомікозу нами проведено обстеження 182 хворих. За нашими даними, найчастіше зустрічався аспергільоз, який діагностовано у 65,5 % хворих, кандидоз виявлено у 21,4 %, пеніциліоз — у 11,5 %, мукороз — у 1,6 % хворих. Тривалість захворювання від

## Видова ідентифікація грибів-збудників зовнішнього грибкового отиту

Гриби роду <i>Candida</i>	Гриби роду <i>Aspergillus</i>	Гриби роду <i>Penicillium</i>	Гриби роду <i>Mucor</i>
65 хворих (65,7 %)	22 хворих (22,2 %)	12 хворих (12,1 %)	—
Разом — 99			

його початку до моменту звертання хворих по допомогу становила від 1 тиж до 7 років. Нами виявлено підгострі та хронічні форми перебігу захворювання. У більшості хворих відзначено малопомітний початок і повільний, поступовий розвиток захворювання. Періодично в зв'язку з нагромадженням патологічного видільного, травмою або іншими факторами виникали загострення процесу [8].

Для всіх мікотичних захворювань, у тому числі й отомікозів, характерне рецидивування процесу. Рецидиви захворювання виникали приблизно в 7 % хворих, які перебували під нашим спостереженням. Ми вважаємо, що в багатьох випадках, коли після лікування процесу минуло більше року, слід думати не про рецидивування отомікозу, а про повторне мікотичне інфікування.

**Грибкові зовнішні отити**

Клінічні прояви при грибковому ураженні зовнішнього вуха зумовлюються як локалізацією процесу, так і специфічним впливом грибкової інфекції. У наших спостереженнях зовнішні отити становили 55 % (99 хворих) (табл. 1).

Основними скаргами хворих є:

- біль;
- відчуття сверблячки, дискомфорту в зовнішньому слуховому проході;
- закладеність вуха, відчуття повноти в слуховому проході;
- помірний шум, дзенькіт, зниження слуху в ураженому вусі;
- підвищена чутливість зовнішнього слухового проходу й іноді вушної раковини при доторканні;
- локальний головний біль на боці ураженого вуха.

**Клінічна картина мікотичних зовнішніх отитів:**

— зовнішній слуховий прохід звужений на всьому протязі як у кістковому, так і в

хрящовому відділах внаслідок інфільтрації шкіри;

— стінки зовнішнього слухового проходу гіперемійовані на всьому протязі.

Викладені вище симптоми характерні для всіх зовнішніх мікотичних отитів. При детальному розгляді різних форм мікотичних захворювань зовнішнього слухового проходу можна відзначити деякі особливості клінічної картини мікозів, спричинені плісеневими грибами і дріжджоподібними організмами роду *Candida*.

**Діагностика отомікозу**

У хворих, які перебували під спостереженням з підозрою на отомікоз, проводилося комплексне обстеження:

— цілеспрямоване вивчення анамнестичних даних;

— ретельне клініко-рентгенологічне обстеження стану зовнішнього і середнього вуха з проведенням отоскопії, мікроскопії;

— бактеріологічне дослідження патологічного видільного;

— мікроскопічне дослідження нативного матеріалу з вуха, що дозволяє підтвердити мікотичну етіологію захворювання;

— культуральне дослідження — посіви патологічного видільного на різні живильні середовища для одержання культур грибів і їхньої ідентифікації (видова належність);

— визначення чутливості мікрофлори до антибіотиків і антифунгальних препаратів;

— алергологічні методи;

— імунологічні методи.

Мікологічна діагностика проводилася за загальноприйнятою методикою на підставі даних мікроскопії нативного і

забарвленого за Романовським — Гімзою препаратів і культурального дослідження при посівах на елективне живильне середовище Сабура для виділення чистої культури грибів з наступним їхнім переісуванням на середовище Чапека для проведення видової ідентифікації збудника плісеневого мікозу [4]. Видова ідентифікація грибів роду *Candida* проводиться на підставі біохімічних ознак. Види грибів роду *Candida* ідентифікуються при зброджуванні цукрів [9].

Необхідно мати на увазі, що для проведення мікологічного дослідження слід робити зскрібок, а не мазок. Мазок дає невірогідні результати, оскільки більша частина патологічного матеріалу залишається на тампоні. Для взяття матеріалу на мікологічне обстеження методом зскрібка використовували стерильний аттиковий зонд або кісткову ложку. Патологічний матеріал брали з глибоких відділів зовнішнього слухового проходу і післяопераційної порожнини, тому що в дистальних відділах при запальних процесах створюються кращі умови для розвитку грибів. Патологічний матеріал вмішували між двома знежиреними предметними стерильними стеклами.

Діагноз отомікозу повинний бути підтверджений результатами мікроскопічних і культуральних досліджень. При цьому мікроскопічне дослідження дозволяє підтвердити мікотичну етіологію захворювання, а культуральне — визначити рід і вид гриба-збудника.

Оскільки точна видова ідентифікація грибів становить де-

які труднощі, у практичній медицині, для того щоб провести лікування хворих, не завжди важливо визначити вид гриба-збудника отомікозу, можна при лабораторних дослідженнях обмежуватися їх родовою ідентифікацією за допомогою мікроскопії препаратів, забарвлених за Романовським — Гімзою, ґрунтуючись на різній мікроскопічній картині залежно від роду гриба-збудника. За даними літератури і за нашими спостереженнями, при мікроскопії незабарвленого препарату елементи гриба виявляються в 78 % хворих з отомікозом, а при мікроскопії забарвленого препарату — в 100 % випадків.

Бактеріологічне дослідження на флору має велике значення для уточнення діагнозу і вибору раціональної терапії. Таким чином, у результаті проведених нами досліджень встановлено, що при отомікозах у 57,3 % випадків виділяється супровідна мікрофлора. При грибкових зовнішніх отитах бактеріальна флора виявлена у 45,8 % випадків.

#### *Лікування отомікозу*

При лікуванні мікотичних захворювань вух потрібно дотримуватися тих самих принципів, що і при терапії інших мікозів, тобто слід усунути не тільки грибкову інфекцію, але й різні фактори, які сприяють її розвитку. При цьому слід враховувати, що мікотичні ураження вух, як правило, обмежені, локальні. Це дозволяє в деяких випадках досягти по-

вної санації вогнища мікозу за допомогою тільки місцевих антимікотичних засобів. При лікуванні хворих із мікотичним ураженням вух потрібно дотримуватися таких принципів. Терапію необхідно проводити, враховуючи [9]:

— різноманіття клінічних форм і видів (або роду) грибів-збудників;

— загальний стан організму;

— вік хворого;

— клінічну картину мікозу;

— результати лабораторного дослідження чутливості грибів до протигрибкових препаратів;

— глибину ураження і тривалість патологічного процесу.

Через відсутність можливості в даній статті докладно висвітлити класифікацію антифунгальних препаратів і спектр їхньої активності, ми плануємо вмістити їх згодом.

#### *Лікування зовнішнього грибкового отиту*

Обов'язковою умовою для проведення місцевого лікування є забезпечення доступу до мікотичного вогнища. Вибір лікарського засобу здійснюється з урахуванням лабораторної чутливості збудника до препарату. Необхідною умовою ефективності місцевої терапії є ретельне очищення вогнища грибкового ураження від мікотичних мас [7; 11].

Ми рекомендуємо місцево використовувати препарати азольних сполук у формі мазі та лосьйону.

При ураженні дріжджоподібними грибами нами викори-

стовувалися такі препарати: суспензія або крем пімафуцину (натаміцин), препарати 1%-го клотримазолу — креми клотримазол, канестен, міко-спорин, крем нізорал, еконазол, батрофен, екзодерил, 1%-й розчин нітрофунгіну.

При ураженні плісневими грибами використовувалися препарати 1%-го клотримазолу, мазь еконазол, травоген, екзодерил, інсуфляція порошку амфотерицину В. Ми використовували кетоконазол (нізорал) у 9 хворих, клотримазол — у 18, ізоконазол (травоген) — у 23, пімафуцин — у 14, еконазол (певарил) — у 6 хворих, а також застосовували екзифін, екзодерил і міко-спор, крем міконазол і батрофен. Препарат наносили на шкіру слухового каналу двічі на добу протягом 7–10 днів. Що стосується спиртових розчинів, то нами проводилося лікування 1%-м розчином клотримазолу і 1%-м розчином нітрофунгіну на турундах протягом місяця з урахуванням чутливості на мікограмі. Перше зменшення клінічних проявів спостерігалось в середньому на 4-ту добу. Чіткий лікувальний ефект відзначався через 2 тиж. З огляду на схильність отомікозу до рецидивів, застосовували препарат протягом 4 тиж.

#### *Контроль вилікування*

Лікування вважається закінченим при 3-кратних негативних результатах досліджень, проведених з інтервалом 5–7 днів [5] (табл. 2).

Таблиця 2

Найближчі і віддалені результати лікування мікотичного зовнішнього отиту

Рід гриба-збудника	Терміни спостереження за хворими				Через 6 міс з рецидивом отиту звернулися
	2 тиж		4 тиж		
	Клінічне одужання	Лабораторне одужання	Клінічне одужання	Лабораторне одужання	
Плісневі гриби (77 хворих)	45 хворих (58,4 %)	32 хворих (41,5 %)	77 хворих (100 %)	74 хворих (98,6 %)	11 хворих (7,7 %)
Дріжджоподібні гриби (22 хворих)	11 хворих (50 %)	6 хворих (27,3 %)	21 хворий (95,5 %)	19 хворих (86,4 %)	4 хворих (18 %)

**Профілактика отомікозів** ґрунтується на роз'ясненні хворому причин виникнення захворювання, ефективному лікуванні хворих і контрольних оглядах через 3 міс. При часто рецидивуючих отомікозах хворих беруть на диспансерне спостереження [7].

При аналізі результатів лікування 99 хворих із мікотичним зовнішнім отитом можна зробити такі висновки:

— діагноз отомікозу має бути підтверджений результатами мікроскопічних і культуральних досліджень;

— вибір лікарського препарату здійснюється з урахуванням даних про чутливість збудника до препарату;

— зовнішні отити, спричинені плісневими грибами, при адекватному лікуванні за той самий термін спостереження (2–4 тиж) дають більший від-

соток вилікування, ніж отити, спричинені дріжджоподібними грибами;

— у віддалений термін спостереження (6 міс) відсоток рецидивування захворювання вищий в групі хворих із дріжджоподібною флорою.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Буслева Г. Н. Современная терапия кандидоза у детей // Тезисы докладов научного симпозиума «Микозы в педиатрии». — М., 1998. — С. 82-84.

2. Клиника, диагностика и лечение грибковых отитов: Метод. рекомендации / Л. Б. Дайняк, В. Я. Кунельская, Р. Д. Данилова, В. Г. Брысин. — М., 1978. — 24 с.

3. Кунельская В. Я., Челидзе Н. Д. Грибковые заболевания ушей: Труды респ. научн. конф. — М., 1987. — С. 106-114.

4. Кунельская В. Я., Челидзе Н. Д. Методы лабораторной диагностики отомикоза в детском возрасте // Лаб. дело. — 1987. — № 9. — С. 693-695.

5. Кунельская В. Я. Клиника и лечение отомикозов при смешанной грибковой флоре: Метод. рекомендации. — М., 1990. — 18 с.

6. Кунельская В. Я. Микозы в оториноларингологии. — М.: Медицина, 1989. — 320 с.

7. Магомедов М. М. Особенности лечения наружных отитов: Автореф. дис. ... канд. мед наук. — М., 1993. — 19 с.

8. Поздеев В. Г. Эпидемиология отомикозов // 9-й Всесоюзный съезд дерматолог. и венер.: Тез. докл. — Алма-Ата, 1991. — С. 300-301.

9. Храпко Н. С. Комплексное лечение отомикозов. Актуальные вопросы клинической отоларингологии // Тез. докл. 9-й Краснодарской краевой ЛОР-конф. — Краснодар, 1989. — С. 125-126.

10. Челидзе Н. Д. Отомикозы в детском возрасте // Вест. оторинолар. — 1983. — № 1. — С. 22-26.

11. Чистякова В. Р., Наумова И. В. Отомикозы у детей // Труды 4-го Рос. национального конгресса «Человек и лекарство». — М., 1997. — С. 241-244.

УДК 616.21-002.72

С. М. Пухлик, К. Г. Богданов, О. О. Кравцова

МИКОЗИ В ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЇ

ЗАГАЛЬНІ ВІДОМОСТІ ПРО ГРИБКОВІ ЗАХВОРЮ-

ВАННЯ ЛОР-ОРГАНІВ

ЗОВНІШНІЙ МІКОТИЧНИЙ ОТИТ

Актуальність проблеми зумовлена швидко прогресуючою розповсюдженістю мікотичної інфекції в усіх країнах світу, а також труднощами у діагностиці та лікуванні грибкових уражень ЛОР-органів. У статті наведено дані аналізу літератури і власних досліджень щодо особливостей клінічного перебігу, лабораторної діагностики та лікування мікотичних уражень зовнішнього вуха.

**Ключові слова:** отомікоз, грибкові ураження зовнішнього вуха.

UDC 616.21-002.72

S. M. Puhlik, K. G. Bogdanov, O. O. Kravtsova

MYCOSIS IN OTORHINOLARYNGOLOGY

THE GENERAL DATA ABOUT FUNGAL DISEASES

OF THE EAR, NOSE, THROAT

EXTERNAL FUNGAL OTITIS

The actuality of research is caused by quickly worldwide progressing of fungal infections prevalence, and difficulties in diagnostics and treatment of fungal diseases of the ear, nose, throat. The data of the analysis of the literature and our own investigations on clinical course features, laboratory diagnostics and treatment of fungal injuries of the external ear are presented in the article.

**Key words:** otomycosis, fungal injuries of the external ear.



УДК 671-001.4-022.7:611.018

У. А. Байзаков, канд. физ.-мат. наук

## АКТУАЛЬНОСТЬ ПРЕПОДАВАНИЯ КВАНТОВОЙ МЕДИЦИНЫ В МЕДВУЗАХ

*Международный Казахско-Турецкий университет (МКТУ) им. А. Ясауий,  
Туркестан, Казахстан*

Современная медицина и в диагностике, и в терапии, а также в научных и клинических исследованиях широко использует современные достижения физики, биофизики, информационной техники и т. д. Одним из таких направлений, применяемым в медицине в последние годы, в основу которого положены общие принципы квантовой физики, биофизики и восточной медицины, является квантовая медицина, возникшая в конце XX в. как новое направление медицины.

К сожалению, в государственных стандартах высшего медицинского образования и в новые типовые программы по медфизике для студентов Республики Казахстан (РК) эти вопросы не включены, а учебники, используемые в данное время в медвузах, не рассматривают данный круг проблем.

И в итоге будущие медики недополучают необходимую информацию о современном направлении медицины, каким является безмедикаментозное лечение пациентов, основанное на представлениях квантовой физики. В связи с этим предлагаем включить в типовую программу по медицинской физике вопросы, связанные с квантовой медициной, ее физическими основами и применением. Данный вопрос неоднократно поднимался авто-

ром статьи в научно-методических периодических изданиях РК, предлагалось пересмотреть учебные планы и внедрить программу курса по квантовой медицине [1–4].

Квантовой медициной можно называть единый целенаправленный комплекс лечебно-диагностических мероприятий, основанный на взаимодействии низкоэнергетических электромагнитных излучений (квантов) с информационно-энергетическими структурами организма с целью восстановления его гомеостаза на информационном, энергетическом и соматическом уровнях [5].

Согласно квантовой физике, все частицы окружающего нас мира, объекты и тела имеют двойственную природу: они одновременно могут существовать в форме вещества, т. е. в виде особой частицы — фотона и в виде электромагнитной волны. Здесь следует особо подчеркнуть, что это два свойства одной материи и они проявляются в зависимости от обстоятельств: то в виде поля, то в виде волн. Данное явление имеет место и в живой природе. Например, излучаемые живыми организмами, в том числе человеком, излучения (волны) являются по природе частицами — квантами или электромагнитными

волнами. Как всякая волна, они содержат в себе энергию и определенную информацию, параметры которых определяются физиологическим состоянием организма. Следовательно, изучение информационно-энергетических параметров волн позволяет характеризовать функциональное состояние всего организма или его частей. Эти электромагнитные волны или потоки частиц — кванты (в физике их называют фотонами), по сути, являются суммой волн, излучаемых отдельными органами. Таким образом, любое изменение состояния человеческого организма или его органов приводит к изменению состояния как внутреннего, так и внешнего электромагнитного поля организма, т. е. состава спектра электромагнитных (ЭМ) излучений.

Измеряя с помощью прибора отклонения электромагнитных параметров пациента от нормы, можно определенно констатировать изменение состояния его организма, болезнь на очень ранних стадиях, фиксировать предрасположенность к тем или иным болезням. Если классическая медицина ориентирована на видимые изменения в организме и органах, то квантовая медицина, измеряя малейшие отклонения электромагнитного

поля пациента, сигнализирует о начале аномального процесса задолго до серьезных изменений в организме. На этом принципе основаны всевозможные методы ранней компьютерной диагностики, такие как биорезонансная или нелинейная диагностика (NLS-метод) и др.

Изучение с помощью специальной диагностической аппаратуры спектра (состава) электромагнитных излучений организма или отдельных его частей с целью своевременного и максимально точного определения степени деструкции информационно-энергетических и соответствующих им соматических структур называется квантовой диагностикой.

Как известно, каждая клетка или орган имеют свои собственные, присущие только им, специфические электрические колебания (сигналы). При нелинейной диагностике оценка состояния органа проводится непосредственно за счет резонансного усиления излучения, снятого с исследуемого органа с помощью триггерного датчика, и сравнения его с эталонными сигналами (сигналами здоровых органов), записанными в память компьютера.

Экспериментально доказано, что все живые клетки организма между собой и с окружающей средой обмениваются не только веществом, но и информацией, с помощью электромагнитных колебаний различных частотных диапазонов. При этом клетками используется микроволновое излучение миллиметрового и сантиметрового диапазона, а также световые, лазерные и акустические поля.

Человеческий организм, как любая живая система, постоянно находится в состоянии динамического равновесия. Если под действием внешних факторов (болезни) наблюдаются отклонения его от устойчивого, генетически за-

данного равновесного состояния, то организм старается приобрести первоначальное состояние. Задачей квантовой терапии является мобилизация внутренних резервов организма на активное сопротивление с отклонением от стабильного состояния. Следовательно, с помощью ЭМ волны, обладающей определенной информацией и энергией, можно оказывать воздействие на живой организм на клеточном уровне, которое поможет ему возвратиться в нормальное состояние. При этом применяют малые дозы электромагнитного излучения, так как воздействие осуществляется на информационном уровне, при котором не требуется большой энергии.

Исходя из вышеизложенного, можно констатировать, что любая болезнь есть нарушение гармонической синхронизации в живом организме. Такое нарушение может быть вызвано различного рода источниками, внешними факторами, ЭМ волнами и т. д., которые препятствуют нормальному функционированию организма. Согласно законам физики, чтобы устранить возникающие дисгармонические колебания, вызвавшие эти нарушения, достаточно использовать такие же колебания, но с обратным знаком, т. е. в противофазе, для того чтобы амплитуда результирующего колебания стала равна нулю. Руководствуясь этими выводами, в середине 1970-х годов доктор Ф. Морель совместно с инженером-электронщиком Е. Роше изобрели метод и соответствующий аппарат «Мора терапия», который стал одним из основных приборов квантовой терапии.

Научные данные и клинические исследования, полученные в последние годы во многих странах, особенно в России, показали, что хорошие терапевтические результаты можно получить при действии:

- радиоволн миллиметрового диапазона;
- радиоволн сантиметрового диапазона;
- видимого света различного спектра;
- инфракрасного излучения;
- электромагнитных колебаний низкой частоты;
- магнитного поля;
- акустических колебаний;

При этом обнаружено, что их терапевтический эффект усиливается многократно, если они действуют одновременно, т. е. синергично. Воздействие этих электрических полей (колебаний) на организм не вызывает отрицательных эффектов и осложнений, т. к. энергия квантов, излучаемых аппаратами квантовой медицины, не превышает 1,5 эВ, что недостаточно для нарушения естественного процесса или разрыва полимерных и межмолекулярных связей.

Представляют интерес механизмы действия и некоторые клинические эффекты, вызываемые вышеперечисленными излучениями.

**Магнитное поле** служит созданию энергетической защиты от вредных воздействий окружающей среды, включая метеофакторы и электромагнитные поля. Магнитное поле позволяет удержать ионизированные молекулы тканей в диссоциированном состоянии, что служит повышению энергетики на молекулярном и клеточном уровне. При этом могут наблюдаться следующие клинические эффекты:

- обезболивание;
- повышение биопотенциала;
- улучшение трофики тканей;
- противоотечный, рассасывающий эффект.

**Импульсное инфракрасное лазерное излучение** глубоко, до 10–13 см, проникает и оказывает мощное стимулирующее воздействие на кровообращение, мембранный и внутри-

клеточный обмен веществ, активизирует нейрогуморальные факторы, иммунокомпетентные системы, гармонизирует гормональные факторы обмена веществ. При этом могут наблюдаться следующие клинические эффекты:

- активизация синтеза белка РНК и ДНК;
- увеличение выработки и активация ферментов;
- повышение выработки АТФ;
- улучшение микроциркуляции, состава и функции крови;
- регенерация тканей;
- усиление синтеза коллагена;
- противовоспалительное действие;

— противоотечный эффект.

**Непрерывное некогерентное инфракрасное излучение** обладает большой спектральной шириной, поэтому оказывает действие на зоны Захарьина — Геда и мощное гармонизирующее воздействие на тонус центральной и вегетативной нервной системы. При этом наблюдаются следующие клинические эффекты:

- прогревание тканевых структур поверхностных слоев;
- воздействие на рецепторы, расположенные в коже, с повышением порога болевых ощущений;
- активизация микроциркуляции;
- профилактика и лечение целлюлита;
- усиление регенерации эпителия и кожи;
- усиление проникновения лазерного излучения в ткани.

**Пульсирующий красный свет** проникает на значительную глубину, оказывает благоприятное воздействие, уменьшает интенсивность воспалительных процессов, особенно в областях, имеющих рыхлую соединительную ткань. Повышает активность психоэмоциональных сфер. Кроме того, он визуализирует зону обработки и оказывает мест-

ное согревающее и благотворное психотерапевтическое воздействие. При этом наблюдаются следующие клинические эффекты:

- местное обезболивание;
- улучшение микроциркуляции;
- противоотечный эффект;
- выраженный терапевтический эффект в области суставов, имеющих большое количество рыхлой соединительной ткани;
- профилактика и лечение целлюлита.

**Пульсирующий зеленый свет** повышает тонус всего организма, стабилизирует работу желудка, кишечного тракта, снижает стрессовое напряжение, стабилизирует состояние нервной системы, обладает противоопухолевой профилактикой, стабилизирует обмен веществ.

**Крайневысокочастотное (КВЧ) излучение** используется исключительно в информационной терапии, основанной на воздействии на организм в диапазоне от 42 до 160 ГГц. Воздействие осуществляется в основном на биологически активные точки и зоны организма с целью корректировки и стимуляции иммунной системы на фоне общего адаптационного синдрома. При этом могут наблюдаться следующие клинические эффекты:

- повышение иммунитета;
- обезболивание;
- противовоспалительные процессы;
- регенерация поврежденных тканей;
- улучшение кровообращения;
- улучшение проводимости нервных волокон.

В последние годы в физиотерапии более широко стали применять низкоинтенсивные, слабые, нетепловые виды электромагнитных излучений. Следует отметить, что в России давно ведутся работы по изучению влияния слабой интенсивности импульсного низкочастотного

электромагнитного поля (ИНЭМП) на животных и человека. Еще в 1968 г. А. Пресман (РФ) отметил их положительное воздействие на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы и указал на биотропность организма к некоторым частотам. А в 1976 г. появился опытный образец физиотерапевтического аппарата ИНФИТА, генерирующий ИНЭМП слабой интенсивности. Его первая клиническая апробация, проведенная в Научно-методическом центре олимпийской подготовки РФ и ряде центральных клиник России, показала, что ИНЭМП оказывает влияние на нейрогемодинамику, общую гемодинамику, микроциркуляцию, иммунитет.

Биологические эффекты ИНЭМП изучались и изучаются на клеточном, тканевом, системном уровнях. Факт биологической значимости ИНЭМП не вызывает сомнения. Главным объектом приложения ИНЭМП является мембрана, где происходят многие физиологические процессы, необходимые для функционирования клетки. Механизм биологического действия ИНЭМП может быть связан с наведением трансмембранного потенциала, изменяющего функционирование клеток и тканей в силу влияния на физико-химические процессы в мембранах, изменение калий-натриевого насоса, пластических свойств клетки.

Индукция зарядов на поверхности мембран вызывает появление ЭДС и изменение векторов диполей, вследствие чего возникает известное многообразие биологических процессов, изменение активности ферментов белковых комплексов, влияющих на микроциркуляцию, свертываемость крови и проницаемость сосудов. Происходит расширение сосудов микроциркулярного русла, усиление капиллярного кровотока, снятие спазма артерий.

Физической основой биологических эффектов ИНЭМП является управление осцилляцией белковых частиц, изменение объемных зарядов у стенок сосудов, изменяющих реологию крови, микроциркуляцию, скорость обменных процессов.

Действие ИНЭМП на заряженную частицу в биологическом объекте заключается в том, что оно дает возможность и время для дополнительного перемещения относи-

тельно своего первоначально положения. Такое действие поля на биологические объекты является низкоэнергетическим, нетепловым, специфическим, информационным (резонансным).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Байзаков У. А., Даирбеков О. Д. Медицинская техника: новое содержание курса и технология измерения знаний студентов. — Шымкент, 2003. — 38 с.

2. Байзаков У. А. Медицинская аппаратура квантовой и нетрадицион-

ной медицины. — Шымкент, 2004. — 24 с.

3. Байзаков У. А. Об изучении в курсе медфизики аппаратур нетрадиционной медицины // Наука и образование Южно-Казахстан. Сер. математика, информатика, физика. — 2003. — № 34. — С. 30-36.

4. Медицинская аппаратура. Принципы действия и применения / Л. С. Годлевский, В. И. Кресюн, А. В. Садлий и др. — Одесса, 2002. — 395 с.

5. Грабовичнер А. Я. Состояние и перспективы развития квантовой медицины // Труды VII Междунар. науч.-практ. конф. по квант. медицине. — 2000. — С. 21-24.

УДК 671-001.4-022.7:611.018

У. А. Байзаков

#### АКТУАЛЬНОСТЬ ПРЕПОДАВАНИЯ КВАНТОВОЙ МЕДИЦИНЫ В МЕДВУЗАХ

Обоснована возможность использования квантовых основ физики к построению физической модели биологического объекта. Приведены фундаментальные механизмы взаимодействия электромагнитных физиотерапевтических влияний и организма человека как мишени влияния преформированных факторов физической природы.

**Ключевые слова:** электромагнитные колебания, преформированные факторы физической природы, квантовая физика, высшее медицинское образование.

UDC 671-001.4-022.7:611.018

U. A. Bayzakov

#### THE ACTUALITY OF QUANTUM PHYSICS TEACHING IN THE COURSE OF HIGHER MEDICAL EDUCATION

The basis of quantum physics exploration as an approach for the creation of physical model of biological objects is analyzed. The fundamental mechanisms of interaction between electromagnetic physiotherapeutic influences upon human organism, as a target of action of modulated physical factors is described.

**Key words:** electromagnetic waves, modified factors of physical nature, quantum physics, high medical education.

*Передплацуйте  
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



## ДО НАУКОВИХ ПІДСУМКІВ РОКУ

Значною науковою подією року був другий Міжнародний конгрес з питань геронтологічної медицини, який відбувся в Одеському державному медичному університеті з 13 по 16 листопада 2004 року.

Головами конгресу було обрано ректора Одеського державного медичного університету академіка АМН України професора В. М. Запорожана та професора медичної школи Афіньського університету Анастасіоса Калофоутіса, який також є президентом Європейського центру якості життя, головним редактором міжнародного журналу, що видається цим центром. Серед учасників конференції — Міністр охорони здоров'я Греції пан Анастасіос Гіаннопулос, голова Грецького культурного фонду пан Сафроніс Парадисопулос, голова Грецько-італійського форуму пан Петрос Казартцян, понад 100 відомих фахівців із різних напрямків медицини.

Таке високе представництво поклато неабияку відповідальність на членів оргкомітету конференції з боку нашого університету — першого проректора, члена-кореспондента АМН України професора В. Й. Кресюна і проректора з міжнародних зв'язків члена-кореспондента АМН України професора М. Л. Аряєва, яким можна завдячити за успішне проведення наукового форуму. На адресу ректора ОДМУ і колективу університету та учасників конференції надійшло вітання від Міністра закордонних справ Греції.

У своєму вступному слові ректор університету відмітив, що давні дружні наукові зв'язки між вченими Одеси та медичної школи Афіньського університету дозволили організу-

вати та провести конференцію з питань, присвячених одному з найбільш важливих напрямків сьогоденної світової медицини — підвищенню якості життя людей старшого покоління. З кожним роком відсоток цього прошарку населення збільшується, а стан здоров'я людей похилого віку впливає на економічні показники різних держав Європейського Союзу. Тому цей напрямок є актуальним і з точки зору стратегії подальшого розвитку медицини і в нашій державі, особливо на шляху її ефективної інтеграції до Європейського Союзу. Академік В. М. Запорожан наголосив, що саме цей напрямок вже досить давно визначає діяльність низки колективів кафедр Одеського медуніверситету. Так, завдяки зусиллям наших науковців, вже сьогодні можна стверджувати про значні досягнення в галузі застосування стовбурових клітин з метою корекції стану репродуктивної системи жіночого організму, розвитку генетично-реконструктивного напрямку, а також у фармакогенетиці як одній із найбільш сучасних і перспективних гілок фармакології.

Саме ці положення висвітлили співробітники кафедр акушерства та гінекології, загальної та клінічної фармакології у доповідях, які викликали живий інтерес у слухачів.

Про особливості хірургічних втручань у пацієнтів старшого віку доповів завідувач кафедри госпітальної хірургії професор В. В. Грубнік. Особливості розвитку захворювань серцево-судинної системи та нові підходи до їх лікування було викладено у доповіді професора А. Є. Полякова — завідувача кафедри факультетської терапії, фізіотерапії, медичної ре-

абілітації та курортології з курсом сестринської справи, а нові аспекти хірургічного лікування аневризми судин головного мозку у людей літнього віку — у доповіді професора А. С. Сона — завідувача кафедри неврології та нейрохірургії. Позитивне враження на слухачів справила доповідь з теоретичних питань механізмів вікових змін та їх компенсації доцента кафедри нормальної фізіології Н. В. Общини. Усі доповіді прочитано гарною англійською мовою, вони засвідчили високий науковий рівень та науково-практичну актуальність досліджень.

Великий інтерес викликали доповіді грецьких та українських фахівців з питань впровадження сучасних інформаційних технологій у практичну діяльність лікувально-профілактичних закладів. Як наголосив професор А. Цукалідіс, у Греції, як і в інших країнах Європейського Союзу, трафік медичних даних осіб літнього віку становить 60 % від загального обсягу медичного трафіку в комп'ютерних мережах. З цієї точки зору, дистантне медичне консультування закріпилося у вигляді інтегрованого елемента загального рівня медичних послуг і визначає сьогодні такий його параметр, як термін надання медичної допомоги.

Сучасний рівень і географічні особливості Греції, що визначають першочерговий розвиток цієї галузі в структурі системи охорони здоров'я, дозволили апробувати найбільш ефективні форми дистантного медичного консультування. Саме у цій галузі з медичною школою Афіньського університету проводиться перспективна співпраця, у тому числі в на-



Голови конференції — академік В. М. Запорожан і професор А. Калофоутіс



В музеї ОДМУ — проректор з міжнародної роботи член-кореспондент АМН України М. Л. Аряєв, професор А. Гіаннопулос і професор А. Калофоутіс



Учасники конференції — віце-президент фонду якості життя літніх людей доктор Петрос Магітас (в центрі), доцент В. Г. Марічереда, професор Л. С. Годлевський



Підписання Договору про співробітництво

прямку координації зусиль усіх країн — членів Європейського Союзу. Ось чому досвід грецьких фахівців — співробітників Афінського університету і його медичної школи — становлять неабиякий інтерес для одеського регіону. Причому, як зазначив у своїй доповіді професор Л. С. Годлевський, завідувач кафедри біофізики, інформатики і медичної апаратури, впровадження телемедичних технологій в одеському регіоні може розвиватися на основі аналізу територіальних еколого-епідемічних аспектів найбільш розповсюджених захворювань людей похилого віку в одеському регіоні

та в Греції, які є досить схожими. Йдеться, перш за все, про пацієнтів, які мають високий ризик розвитку серцево-судинних захворювань як фактора, що визначає структуру летальності населення Одеської області. Можна вважати, що досвід колег із Афінського університету дозволить максимально ефективно застосувати відповідні технології в одеському регіоні, у тому числі з можливістю консультування пацієнтів грецькими фахівцями.

Вагомим результатом конференції можна вважати низку документів та угод, які було ухвалено до виконання в про-

цесі подальшої співпраці між Одеським державним медичним університетом і Афінським університетом, «Міжнародним товариством Гіппократа острова Кос», «Греко-італійським форумом підтримки охорони здоров'я», «Європейським центром якості життя».

Ці документи регламентують активність сторін і ставлять їхню співпрацю у відповідність до вимог Європейського співтовариства науковців, що є необхідною ланкою на шляху інтеграції української медичної науки до світової наукової спільноти.

Оргкомітет

# 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.

Зауважимо: 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 надрядкові цифри та 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 градацій 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 літе-

ратури. 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 кожен 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, відіслані 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, 65026, 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**